

**MESSUNG DER REGIONALEN HIRNDURCHBLUTUNG (rCBF)
MIT DER DYNAMISCHEN
SINGLE - PHOTON - EMISSIONSCOMPUTERTOMOGRAPHIE
(DSPECT):
ERSTELLUNG VON NORMALWERTEN UND VERLAUFSKONTROLLEN
NACH EXTRA - INTRAKRANIELLEN BYPASS - OPERATIONEN**

TORSTEN KREISIG

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Radiologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. J. Lissner

Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) mit der
dynamischen Single-Photon-Emissionscomputertomographie
(DSPECT):

Erstellung von Normalwerten und Verlaufskontrollen nach
extra-intrakraniellen Bypass-Operationen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Torsten Kreisig

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	1. Prof. Dr. U. Büll 2. Prof. Dr. A. Baethmann
Mitberichterstatter:	1. Prof. Dr. J. Lissner 2. Prof. Dr. F. Marguth
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv.-Doz. Dr. E. Moser
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	09. 10. 1986

Folgenden Personen schulde ich Dank:

Herrn Prof. Dr. med. J. Lissner, Direktor der Radiologischen Klinik und Poliklinik der Universität München für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas an seinem Haus.

Herrn Prof. Dr. med. U. Büll, ehemals Professor an der Radiologischen Klinik der Universität München, jetzt Vorstand der Abteilung Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen, für die Stellung des Themas, für die stets sehr hilfreichen Vorschläge und Diskussionen sowie für die Prüfung der gewonnenen Resultate.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. P. Schmiedek für die vielen wertvollen Anregungen und für die neurochirurgische Interpretation der nuklearmedizinischen Ergebnisse.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer.-nat. E. A. Moser und allen Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Abteilung im Klinikum Großhadern für die gute Zusammenarbeit und für die hilfreiche Unterstützung in vielen Details.

Herrn Oberarzt Dr. med. K. Einhäupl für die vielen interessanten Anregungen aus neurologischer Sicht.

Frau A. Haag, medizinisch-technische Assistentin, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und für die stets sehr sorgfältige Durchführung und Koordination der verschiedenen Untersuchungen.

GLIEDERUNG

1.	Einleitung	1
2.	Methodik	6
2.1.	Meßplatz	6
2.2.	Untersuchungstechnik	13
2.3.	Auswertungstechnik	16
2.3.1.	Berechnungsverfahren	16
2.3.2.	Display-Verfahren	20
2.4.	Isotop ^{133}Xe -Gas	22
3.	Ergebnisse	25
3.1.	Untersuchungen zur Methodik	25
3.1.1.	Festlegung einer standardisierten ROI-Verteilung über jede Schicht	25
3.1.2.	Kritische Betrachtung zur ROI-Verteilung in Schicht 2 und 3	28
3.1.3.	Zeitlicher Mindestabstand bei Wiederholungsuntersuchungen	31
3.1.3.1.	Bestimmung der Auswaschkurve des radioaktiven ^{133}Xe	31
3.1.3.2.	Zweifachuntersuchung derselben Patienten in unterschiedlichem zeitlichen Abstand	34
3.1.4.	Reproduzierbarkeit	39
3.1.4.1.	Auswertung derselben Patienten durch zwei verschiedene Untersucher ("inter-observer-Streuung")	39
3.1.4.2.	Doppeluntersuchung derselben Patienten ("intra-observer-Streuung")	40
3.1.5.	Abhängigkeit des rCBF vom arteriellen PCO_2	44
3.1.5.1.	Doppeluntersuchung: Ruheatmung - Hyperventilation	44

3.1.5.2.	Einfluß des P_{aCO_2} auf den rCBF im Bereich der Ruheatmung	47
3.1.5.2.1.	Normierung auf einen mittleren P_{aCO_2}	48
3.1.5.2.2.	Einengung der Grenzen des "normalen" P_{aCO_2}	48
3.1.6.	Abhängigkeit der Hirndurchblutung von Alter und Geschlecht	51
3.1.6.1.	Alter	51
3.1.6.2.	Geschlecht	51
3.2.	Erstellung von Normalwerten unter Ruhebedingung	54
3.2.1.	Auswahlkriterien und Beschreibung eines Normalkollektivs	54
3.2.2.	Mittlere Hirndurchblutungswerte und Rechts-zu-links-Quotienten von ROIs, Hemisphären und Schichten	58
3.2.3.	Abgrenzung der Normalwerte von pathologischen Werten	61
3.3.	Erstellung von Normalwerten zur Prüfung der zerebralen Reservekapazität mit Azetazolamid	64
3.3.1.	Zeitlicher Verlauf der Hirndurchblutungsänderung durch Azetazolamid	64
3.3.2.	Normalwerte mit Azetazolamid	66
3.4.	Verlaufsuntersuchungen nach extra-intrakraniellen Bypass-Operationen	74
3.4.1.	Patientengut und Untersuchungsablauf	75
3.4.2.	Auswertungstechnik	77
3.4.3.	Praeoperative Doppeluntersuchungen	78
3.4.4.	Klinik und Angiographie	79
3.4.5.	rCBF-Verlauf vor und nach EIAB unter Ruhebedingungen	79
3.4.6.	rCBF-Verlauf vor und nach EIAB unter Azetazolamid	82

3.4.7.	Einflußgrößen auf den postoperativen rCBF-Verlauf	88
3.4.7.1.	Vergleich: klinisch reversibel vs. irreversibel	88
3.4.7.2.	Vergleich: angiographisch sehr gute vs. schlechte Anastomosen	90
4.	Diskussion	91
4.1.	Methodik	91
4.1.1.	Standardisiertes ROI-Verfahren	91
4.1.2.	Zeitlicher Mindestabstand bei Wiederholungsuntersuchungen	93
4.1.3.	Reproduzierbarkeit	93
4.1.4.	Einfluß des arteriellen PCO_2 auf den rCBF	94
4.1.5.	Alter und Geschlecht	96
4.1.6.	Fehlerdiskussion	96
4.2.	Normalwerte unter Ruhebedingungen	98
4.2.1.	Literaturvergleich	100
4.3.	Normalwerte nach Azetazolamid	101
4.4.	Verlaufsuntersuchungen zu den extra-intrakraniellen Bypass-Operationen	104
4.4.1.	Ruhedurchblutung	104
4.4.2.	Reservekapazität	108
4.4.3.	Einflußgrößen auf den postoperativen rCBF-Verlauf	111
4.4.4.	Zukunftsaspekte	112
5.	Zusammenfassung	113
6.	Literatur	117

1. EINLEITUNG

Die quantitative Messung der Hirndurchblutung (cerebraler Blutfluß= CBF) wurde erstmals 1945 mit der Stickoxydul-Methode von KETY und SCHMIDT durchgeführt (51,52). Mit dieser Methode können die mittlere Gehirndurchblutung und die Sauerstoffaufnahme des Gehirns gemessen werden.

Verschiedenste Teilgebiete der Medizin, wie Neurologie, Neurochirurgie, Neurophysiologie, Pharmakologie und Psychiatrie zeigen großes Interesse an der Messung des rCBF. In der Neurologie kann sie zur Diagnostik verschiedener hirnnorganischer Erkrankungen wie Tumoren (20), Epilepsie (42), hirnnorganischer Demenz (46,83), und ischämischer Insulte (9,10,11, 76,61) Anwendung finden und über längere Zeiträume konservativer Therapie von arteriellen Durchblutungsstörungen (25) sowie von Sinusvenenthrombosen (19) für Verlaufskontrollen herangezogen werden. CBF-Messungen eignen sich weiterhin zur Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Pharmaka (81), zur Erforschung neuropysiologischer Veränderungen (33,59,72) sowie zur Untersuchung der Schizophrenie (45,46). In der Neurochirurgie kann die rCBF-Messung zur Indikationsstellung bei der extra-intrakraniellen Bypass-Operation (88,90,117) und auch zu postoperativen Verlaufskontrollen (92-95) herangezogen werden.

Die quantitative CBF-Messung wurde in den letzten 40 Jahren weiterentwickelt. Zunächst war mit der Stickoxydul-Methode nur die Messung des mittleren CBF des gesamten Gehirns möglich, während in der Neurologie der größte Teil der hirnnorganischen Erkrankungen nur einen umschriebenen Abschnitt des Gehirns betrifft. Man interessierte sich also für die lokale oder regionale Messung der Hirndurchblutung, für den regionalen, cerebralen Blutfluß (rCBF).

1955 berichteten LASSEN und MUNCK (55) erstmals über experimentelle quantitative Messungen der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) an freigelegten Hirnoberflächen mit dem radioaktiven Isotop ^{86}Kr Krypton, das intraarteriell in die Carotiden injiziert wurde. Diese zunächst an Tieren angewendete Methode wurde verbessert und ab 1961 von LASSEN und INGVAR (57) auch an Menschen während neurochirurgischer Operationen am offenen Schädel durchgeführt. Da ^{86}Kr Krypton vor allem ein β -Strahler ist und somit eine relativ kurze Strahlungsreichweite im Gewebe von etwa 0,7 cm besitzt, blieb die klinische Anwendungsmöglichkeit zunächst auf rCBF-Messungen am freigelegten Gehirn beschränkt. Zwar wurden später mit diesem Isotop auch Messungen am intakten Schädel vorgenommen (24), da ^{86}Kr Krypton auch einen geringen Anteil an weiterreichender, γ -Strahlung (Halbwertsdicke im Gewebe von etwa 4 cm) besitzt. Jedoch wurde es wegen seiner biophysikalischen Nachteile bald von dem γ -Strahler Xenon-133 (^{133}Xe Xenon) verdrängt.

HARPER und GLASS verwendeten 1963 dieses in seinen physikalischen Eigenschaften wesentlich günstigere ^{133}Xe Xenon erstmals zur intra-arteriellen Isotopen-Clearance-Methode mit ^{133}Xe Xenon, wobei das Isotop intraarteriell und zwar in die Arteria carotis interna injiziert wurde (28). Im weiteren Verlauf wurde die Anzahl der Szintillationszähler von zunächst einem auf zwei, vier, acht, sechzehn und schließlich, durch INGVAR und LASSEN (47), auf 32 erhöht. Hierdurch wurde die gleichzeitige CBF-Messung in vielen kleinen umschriebenen Hirnarealen möglich.

Diese Untersuchungsmethode konnte jedoch wegen der Notwendigkeit der Carotispunktion nicht routinemäßig zur Messung der Hirndurchblutung eingesetzt werden. Dieses Problem versuchten AGNOLI 1969 und später AUSTIN (3,4) mit intravenösen Injektionsverfahren zu lösen.

Parallel dazu entwickelten MALLET und VEALL 1963 (69,70) die $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationsmethode. Dabei erfolgte eine 40-minütige Sättigung des Hirngewebes mit $^{133}\text{Xenon}$. Es wurde eine 3-Kompartiment-Analyse verwendet, da sowohl graue als auch weiße Hirnsubstanz sowie extrazerebrales Hirngewebe von der Sättigung betroffen waren. Dieses Inhalationsverfahren wurde 1971 von OBRIST (78) durch die wesentlich kürzere 2-Kompartiment-Analyse verbessert. Die Sättigungsperiode dauerte nur noch etwa 15 Minuten, was für Patienten wie Untersucher eine wesentliche Erleichterung bedeutete. Hierbei wurden nur die schneller durchbluteten intrakraniellen Hirnsubstanzen mit dem Isotop markiert. Damit wurde die extrakranielle Isotopenstrahlung, die zudem eine ergebnisverfälschende Wirkung aufwies, stark reduziert (86).

Auch dieses Inhalationsverfahren war jedoch mit Nachteilen verbunden. So verfälschte die Rezirkulation der radioaktiven Indikatorsubstanz die Aktivitätsmessungen im Gehirn. Ferner bedeutete auch die Meßdauer von 15 Minuten ein Hindernis, weil die Untersuchungsbedingungen über diesen Zeitraum konstant zu halten waren. Der Patient darf während der Meßzeit den Kopf nicht bewegen, um das Ergebnis nicht zu verfälschen.

Da die Szintillationsdetektoren am Kopf fixiert sind, stellt die Überlagerung von tiefen und oberflächlich gelegenen Hirnarealen einen weiteren Nachteil dar. Es war stets nur möglich, ein 2-dimensionales rCBF-Bild eines 3-dimensionalen Komplexes darzustellen.

Auf Grund dieser Nachteile entwickelte die Gruppe um LASSEN in Zusammenarbeit mit STOKELY (102) Pläne für einen dynamischen Single-Photonen-Emissions-Computertomographen (DSPECT) *.

*: TOMOMATIK 64, Medimatic A/S, 2900 Hellerup, Dänemark

Der notwendige Rechenalgorithmus wurde von KANNO und LASSEN (50) erstellt. Schon die ersten Untersuchungen 1981 von LASSEN (61) sowie 1982 von HEDDE (30) und 1983 von BULL und Moser (9,76) machen die großen Vorteile dieses neuentwickelten Geräts deutlich.

Die größten Vorteile der ^{133}Xe -Inhalationsmethode nach dem DSPECT-Verfahren liegen in seiner Kürze. Es ist keinerlei Prämedikation, Sedierung und Lokalanästhesie notwendig. Die gesamte Untersuchung ist nicht-invasiv, schmerzlos und nur mit geringen Unannehmlichkeiten verbunden. So muß der Patient seinen Kopf, in Rückenlage, in einen relativ engen Zylinder stecken und dabei Mundstück und Nasenklemme tragen. Die Untersuchungszeit ist bei diesem Verfahren auf 4 Minuten gesenkt worden. Somit ist das Problem der Aufrechterhaltung konstanter Untersuchungsbedingungen gelöst. ^{133}Xe -Gas ist leicht verfügbar* und auf Grund seiner Halbwertszeit (5,3 Tage) bis zu einer Woche lagerbar. Die Untersuchung kann als sicher und auf fast jedes Alter anwendbar betrachtet werden. Die Strahlenexposition ist relativ gering (Kap. 2.4.). Die Untersuchung ist ambulant möglich, wodurch der Aufwand einer stationären Einweisung erspart bleibt.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit folgenden Schwerpunkten:

- 1) Nach einer einführenden Darstellung werden Untersuchungen zur Validisierung der Methode vorgenommen: Standardisierte "region of interest"- (ROI-) Verteilung, zeitlicher Mindestabstand von Mehrfachuntersuchungen, Reproduzierbarkeit und Einfluß des arteriellen CO_2 -Partialdrucks sowie von Alter und Geschlecht.

*: Lieferfirma CIS

- 2) Als Basis für weitere klinische Untersuchungen werden zwei Normalkollektive von hirnorganisch gesunden Patienten vorgestellt, das erste zur Ermittlung der Ruhedurchblutung und das zweite nach Verabreichung von Azetazolamid zur Bestimmung der Reservekapazität.
- 3) Schließlich werden als Beispiel der klinischen Anwendung der Methode prae- und postoperative Durchblutungsbefunde von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen vorgestellt, bei denen eine extra-intrakranielle Bypass-Operation durchgeführt wurde.

2. METHODIK

2.1. Meßplatz

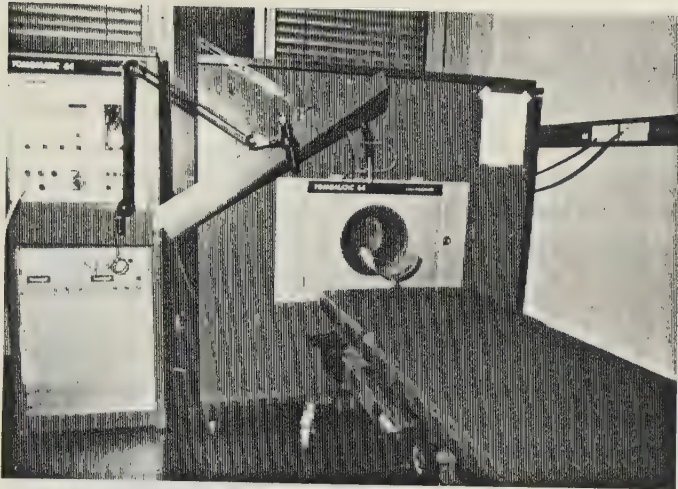
Die Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) erfolgt mit einem dynamischen Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographen (DSPECT)*. Das Gerät besteht aus drei miteinander gekoppelten Teilen, der eigentlichen Meßapparatur (Abb. 1A, rechts), dem dem angeschlossenen Atmungssystem (Abb. 1A, links) und dem nachgeschalteten, computergesteuerten Rechner-teil (12,102).

Die Meßapparatur (Abb. 1A, rechts) läßt sich in zwei Grundeinheiten unterteilen, einem beweglichen, sich schnell drehenden Rotator und einem unbeweglichen Teil; beide sind über eine optische Brücke in der Achse des Rotors miteinander verbunden (Abb. 3).

Im Kern dieses Rotors befinden sich vier zueinander rechtwinklig angeordnete Detektorbänke mit je 16 NaJ-Kristallen (Abb. 1B). Diese liegen dicht gepackt parallel nebeneinander. Alle 64 Kristalle bilden einen rotierenden quadratischen Hohlraum mit einem lichten Abstand der Seiten von 23 cm, in dem sich ein nicht drehender Kunststoffzylinder von 21 cm Durchmesser als Verkleidung befindet, in welchem der Kopf des Patienten während der Untersuchung liegt. Der Rotator dreht sich dabei 6 mal in der Minute und liefert pro Voll-drehung 80 Winkelprojektionen, also eine je 4,5°. Jede Projektion entspricht damit einem Impulszählintervall von einer Achtel Sekunde. Eine 5 Sekunden dauernde Halbdrehung von 40 Winkelprojektionen reicht für eine komplette Datenaquisition aus.

*: TOMOMATIK 64, Medimatic A/S, 2900 Hellerup, Dänemark

A)



B)

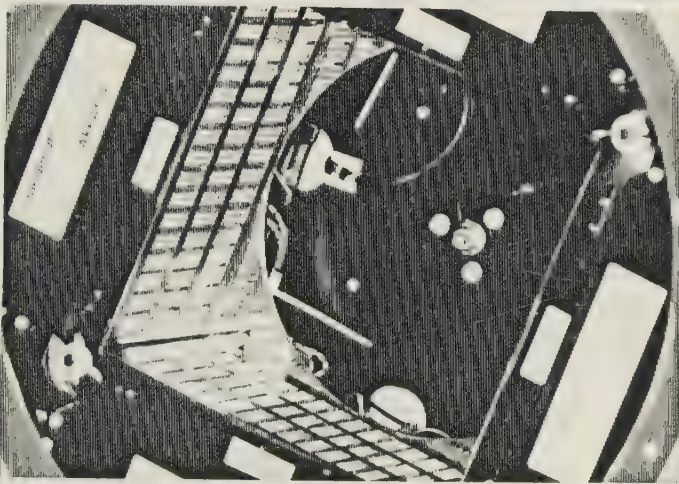


Abb. 1:

- A) Die für eine Untersuchung notwendigen und miteinander gekoppelten Geräte von links nach rechts dargestellt: Atmungssystem (Inhamatic), Meßapparatur mit Rotator (Medimatic) und Untersuchungsliege.
- B) Einblick in den Kern des Rotators mit seinen Detektorbändern, nach Abnahme der orangefarbenen Verkleidung.

Der Kristall selbst wird von einer 0,1 mm dicke Aluminium-oxidschicht umgeben, wodurch die Szintillationen verstärkt werden. Jedem Kristall sind entsprechend Abb. 2A drei nebeneinander liegende Photomultiplier nachgeschaltet und jeder Photomultiplier betrachtet wiederum zwei nebeneinander liegende Kristalle, weil auf einer der vier Detektorbänke 25 Photomultiplier angebracht sind. Weiterverarbeitet werden anschließend nur solche Impulse, die durch alle drei Photomultiplier A, B und C (Abb. 2B) registriert werden, wodurch der Streueffekt stark reduziert wird. Ferner wird aus dem Mittelwert der drei gleichzeitigen Impulse ein ortsunabhängiger Wert gebildet, der über einen speziellen Kanal weitergeleitet und zur Energiediskriminierung verwendet wird (6, 32,102).

Jedem NaJ-Kristall sind drei nebeneinanderliegende, gleich große Bleikollimatoren vorgeschaltet. Jeder ist 3,8 cm tief, rechteckig und focussierend, mit einer Focusslänge von 11,5 cm. Der Abstand der gegenüberliegenden Kollimatoren soll doppelte Focusslänge betragen und beläuft sich somit auf 23 cm. Die rechteckige Kollimatorform ist um den Faktor 1,6 besser als eine runde oder ovale (102). Ferner ist der Kollimator in 2 x 6 rechteckige Löcher unterteilt, die mit 0,75 mm dicken Bleisepten voneinander getrennt sind. Die Dicke der Septen ist dem relativ niedrigen Energiegehalt von 81 keV von $^{133}\text{Xenon}$ angepaßt.

Durch die beschriebene Anordnung der Kollimatoren und Photomultiplier zu den Szintillationskristallen wird der Überlappungsbereich von zwei benachbarten Kristallen auf unter 2 % gedrückt (6,102).

Die Detektoranordnung ermöglicht es, daß bei einer Untersuchung gleichzeitig drei Transversalschichten durch das Gehirn mit jeweils 2 cm Dicke und 2 cm Zwischenraum zwischen jeder Schicht gemessen werden (Abb. 4). Der Abstand zweier

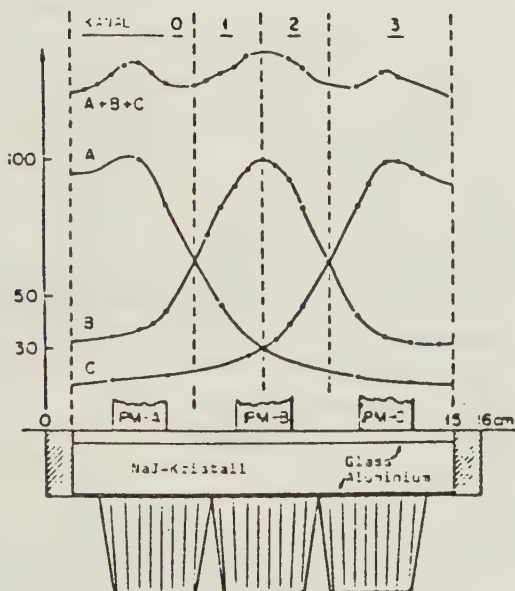
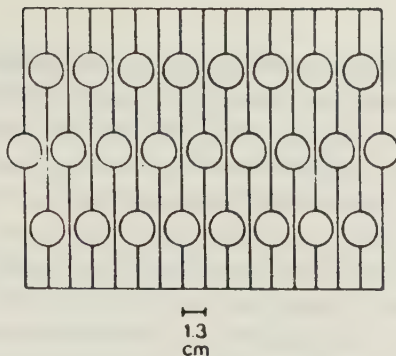


Abb. 2:

- A) Anordnung von 16 NaJ-Kristallen (14 cm lang, 1,3 cm breit und 2 cm dick) und Photomultipliern (Kreise) auf einer Detektorbank in der Aufsicht.
- B) Anordnung von einem NaJ-Kristall und den 3 zugehörigen Photomultipliern und Kollimatoren im Querschnitt, einschließlich Impulsratenverteilungskurven.
- (modifiziert nach Fig. 6B und 7 aus (102))

Schicht-Mittelebenen beträgt also 4 cm. Der Patient wird so eingestellt, daß die unterste Schicht mit ihrer Mittelebene 2 cm über der deutschen Horizontalen (orbitomeatale Linie = OM-Linie), der Linie äußerer Augenwinkel-äußerer Gehörgang, liegt. Die mittlere Schicht liegt demnach 6 cm und die obere Schicht 10 cm über der OM-Linie. Die 2 cm dicken Zwischenräume zwischen Schicht 1 und 2 bzw. 2 und 3 können durch Wiederholung der kompletten Untersuchung als Schicht 4 und 5 dargestellt werden. Dabei muß der Patient auf der Untersuchungs-
liege um 2 cm gegenüber der Erstuntersuchung verschoben werden.

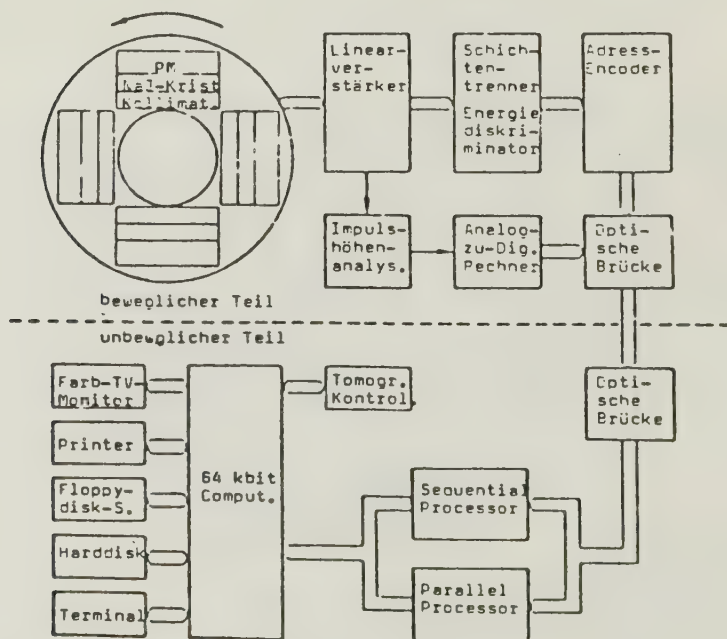


Abb. 3:

Blockdiagramm des dynamischen Emissionscomputertomographen.
(modifiziert nach Fig. 5 aus (102))

Bei der beschriebenen Kollimatoranordnung wird eine hohe Sensitivität von 17000 cts/sec pro $\mu\text{Ci/ml}$ erreicht. Die räumliche Auflösung beträgt im Zentrum der Rotation in transversaler Richtung (innerhalb einer Schicht) 1,7 cm und in vertikaler Richtung (zwischen den Schichten) 1,9 bis 2,3 cm.

Den Photomultipliern nachgeschaltet sind Linearverstärker, Energiediskriminator, Schichtentrenner und Adress-Encoder (Abb. 3). Der letztere verschlüsselt die Information, aus welchem der 192 Detektoren (63 Kristalle $\times$ 3 Photomultiplier) der jeweilige Impuls kommt. Zu dieser Kette parallelgeschaltet befinden sich noch Impulshöhenanalysator und Analog-zu-Digital-Wandler. All dies ist ringförmig um die Detektorbänke

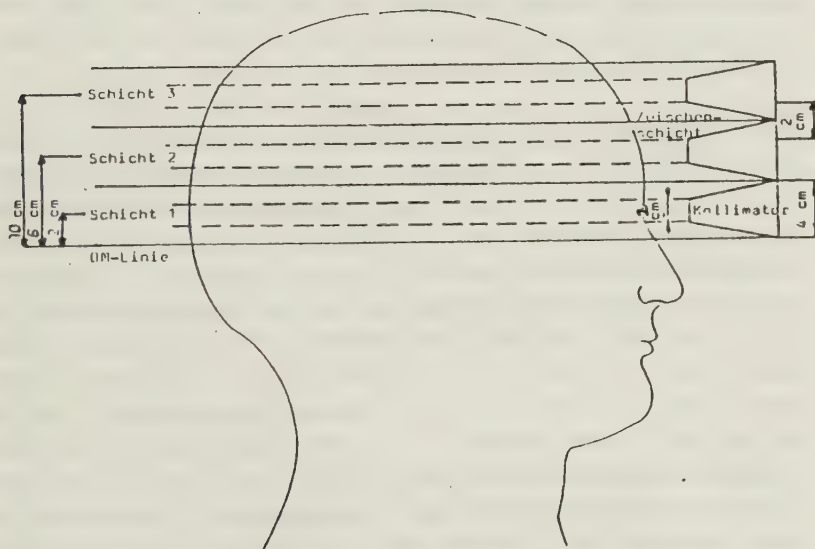


Abb. 4:

Lagebeziehung der 3 Transversalschichten durch das Gehirn, von rechts lateral betrachtet; Einzelheiten im Text.

auf dem Rotator angeordnet und dreht sich mit. Die gesamten Informationen werden über eine optische Brücke, die in der Lage ist, bis zu 30 Millionen bits pro Sekunde zu übertragen, zu dem festen Anlagenteil transprotiert, wo sie in einem "sequential processor" und einem "parallel processor" verarbeitet werden. Eine Impulszählrate von einer Million pro Sekunde wird dabei mit einem Verlust von unter 1% verarbeitet.

Zum unbeweglichen Teil gehört eine Szintillationssonde (sog. Lungensonde), die während der ganzen Untersuchung die intrapulmunale Aktivität über der rechten Lunge von außen mißt. Sie liefert synchron zum Rotatorteil jede achte Sekunde die Impulszählrate zum Computer. An der Meßapparatur schließt sich der Rechnerteil an, der mit einem 64 kbit-Computer ausgestattet ist. An den Computer angeschlossen (Abb. 3) sind ein Harddisk-System, ein Floppy-disk-System, ein Terminal, ein Printer und ein TV-Monitor.

Mit der Meßapparatur direkt gekoppelt ist das Atmungssystem (Abb. 1A, links). Es ist nach außen geschlossen und besteht aus einem 4-Liter-Gasbehälter und den Atmungsschläuchen. Das geschlossene Gesamtvolumen beträgt 5,25 l. Der Patient wird über ein elektronisch gesteuertes Drei-Wege-Ventil daran angeschlossen. Das ^{133}Xe -Gas wird in kleinen Ampullen geliefert, für die innerhalb des Gerätes ein "crash"-Mechanismus vorhanden ist, damit kein radioaktives Gas nach außen treten kann. Ebenfalls mit dem Atmungssystem verbunden ist ein Behälter mit reinem Sauerstoff. In der Zuleitung zum Patienten befindet sich ein CO_2 -Absorber. Das gesamte radioaktive Luft-Xenon-Gemisch durchläuft zwei Filterstufen: Zuerst wird es durch einen mit Siliciumgel gefüllten Wasserfilter geleitet, der die Expirationsluft wasserfrei macht. Am Schluß steht ein fahrbares, durch Bleiwände gesichertes Gehäuse ("Falle"), in dem sich Aktivkohle befindet, die das abgeatmete ^{133}Xe absorbiert. Dort bleibt es bis zum vollständigen Zerfall. Da

die Falle in ihrer Absorptionskapazität begrenzt ist, muß sie bei hoher Benutzerfrequenz des Geräts nach einiger Zeit durch eine Xenon-freie Falle ersetzt werden und bis zum vollständigen Zerfall des adsorbierten ^{133}Xe -Gases unbenutzt bleiben.

Nach einer Benützungspause erfolgt vor Beginn der ersten Untersuchung eine Kalibrierung zur Funktionsprüfung aller 192 Einzelkanäle, um eine Meßverfälschung zu verhindern. Ein mit destilliertem Wasser gefüllter quaderförmiger Behälter wird dabei in den Rotator gegeben. Er füllt den Hohlraum zwischen den vier Detektorbänken lückenlos aus. Zuvor wird diesem Behälter noch $^{133}\text{Xenon}$ -Gas zugegeben, aber nur soviel, daß bei der nachfolgenden Kalibrierungsmessung pro Kanal, also pro Detektor nicht mehr als 800 counts (Impulse) pro Sekunde registriert werden. Bei üblicher Rotationsgeschwindigkeit werden von jedem Detektor gleichzeitig die Impulsraten über 5 Sekunden gemessen. Dieser Vorgang wiederholt sich 200 mal. Nach dieser Zeit von knapp 20 Minuten errechnet der Computer aus allen Einzelzählraten einen Mittelwert. Danach werden all die Kanäle, die mit ihren mittleren Zählraten um mehr als 60 % vom Mittelwert abweichen als "bad channels" eliminiert. Ihnen wird für die nachfolgenden Untersuchungen jeweils ein fiktiver Kanal, der sich aus dem Mittelwert der beiden benachbarten Kanäle ergibt, zugeordnet.

2.2. Untersuchungstechnik

Der Patient wird zuerst über den Untersuchungsvorgang und die damit zusammenhängende Strahlenexposition aufgeklärt. Ferner wird eine kurze Anamnese erhoben. Vor der Untersuchung werden am Patienten die transversalen Quer- und Längsdurchmesser in Augenwinkelhöhe und etwa 10 cm darüber gemessen; Name und Alter des Patienten und das Untersuchungsdatum werden in den Computer eingegeben.

Zur weitem Vorbereitung der Untersuchung gehört die weitgehende Entleerung des Atmungssystems (Atembeutel und Schläuche). Danach werden 0,5 l reiner Sauerstoff zugeführt. Anschließend werden ^{133}Xe -Gas und Raumluft in dem Verhältnis zugegeben, daß letztlich eine Aktivität von 10 mCi/l in dem gesamten, abgeschlossenen Atmungssystem erreicht wird. Das in gefülltem Zustand 5,25 l fassende System beinhaltet folglich eine Gesamtaktivität von etwa 50 mCi.

Der Patient wird auf einer an das Gerät gekoppelten Untersuchungsliege so gelagert, daß sein Kopf vor der Öffnung des Rotators, die mit einer Kunststoffverschalung verkleidet ist, liegt (Abb. 1A). Sodann wird über dem Kopf des Patienten ein mit Markierungen versehener durchsichtiger Kunststoffquader gehängt. Der Patient wird nun samt der über eine Kurbel beweglichen Liege soweit verschoben, daß seine OM-Linie mit der entsprechenden Markierung des Quaders zur Deckung kommt. Dabei stellt sich auf einer Skala am Unterrand der Liege ein fester Punkt ein. Nach Abnahme des Quaders wird der Patient nun soweit in die Öffnung des Gerätes hineingeschoben, daß der vorher festgelegte Skalenpunkt mit einem weiteren fest definierten Punkt auf dem unbeweglichen Teil der Liege zur Deckung kommt. Damit hat der Patientenkopf eine Stellung erreicht, in welcher die Detektorenbanken genau die drei gewünschten Schichten im Gehirn des Patienten gleichzeitig messen können. Nun wird dem Patienten ein steriles Mundstück gegeben und eine Nasenklemme aufgesetzt; beides dient der Verhinderung des Austritts von radioaktivem Xenon. An das Mundstück wird der Inhalationsapparat über einen gelenkigen Arm angeschlossen. Der Raum wird leicht abgedunkelt, jegliche Geräusche werden vermieden und der Patient wird aufgefordert, die Augen geschlossen zu halten, gleichmäßig und ruhig zu atmen und sich nicht zu bewegen. Ferner wird über der rechten Lunge dicht über dem Körper die Lungensonde plaziert.

Der Patient ist über ein Zwischenstück am Beatmungsarm mit einem Kapnometer* verbunden, das während der ganzen Untersuchung die endexpiratorische PCO_2 -Konzentration ($P_{a-e}CO_2$) mißt und auf einen Schreiber** registriert.

Liegt der Patient untersuchungsgerecht im Gerät, wird eine 30 Sekunden dauernde Leer- oder "background"-Messung durchgeführt, wobei der Patient Raumlufteinatmet. Dies dient bei der späteren Berechnung dem Abzug der ständig vorhandenen Umgebungsstrahlung. Danach beginnt, möglichst mit einer Inspirationsphase des Patienten, die eigentliche vierminütige Untersuchung. Sie unterteilt sich in eine einminütige Inhalations- und dreiminütige Abatmungsphase. Während der Inhalationsphase ist der Patient nur mit dem nach außen abgeschlossenen Atmungssystem verbunden. Nach Ablauf der 60 Sekunden schaltet das elektronisch gesteuerte Drei-Wege-Ventil um und der Patient atmet während der nächsten 180 Sekunden Raumluftein, während die Expirationsluft durch den Wasser- und den Aktivkohlefilter geleitet wird. Nach 4 Minuten schaltet das Gerät automatisch ab. Zu erwähnen ist noch, daß auf dem TV-Monitor während der vierminütigen Untersuchung die ^{133}Xe -Konzentration der Lunge und in den drei Schichten sichtbar gemacht wird (Abb. 6E).

Ein Teil der Patienten wurde unmittelbar anschließend an die Untersuchung arteriell punktiert, wobei durch eine 17er Nadel 2 ml Blut aus der Arteria radialis entnommen wurden. Anschließend wurde damit nach der Astrup-Methode im Blutgasanalysator*** der PO_2 und der PCO_2 (P_aCO_2) bestimmt.

* : CAPNOLOG, Drägerwerke AG, Lübeck

** : Watanabe Instruments Corporation, Tokio, Japan

***: TECHNICON BG II, Technicon, USA

Bei bestimmten Gruppen von Patienten wurde eine weitere Untersuchung nach den gleichen Richtlinien, wie eben beschrieben, im Abstand von 30 Minuten nach Verabreichung von Azetazolamid durchgeführt (Kap. 3.3.).

2.3. Auswertungstechnik

2.3.1. Berechnungsverfahren

Durch computergesteuerte Berechnung wird nach Beendigung der Untersuchung für jede Schicht getrennt eine "Flußkarte" erstellt. Diese erscheint auf dem TV-Monitor und enthält rCBF-Werte, die als Zahlengrößen mit der Einheit ml/100g/min wiedergegeben werden.

Das Grundprinzip des Berechnungsverfahrens für diese Querschnittsbilder entspricht dem der Transmissions-Computertomographie (TCT), das 1973 von HOUNSFIELD eingeführt wurde (41). Für rCBF-Messungen bzw. deren Berechnungen mußte dazu ein entsprechender Rechenalgorithmus erstellt werden. Dabei wurde die Kombination von zwei verschiedenen Näherungsverfahren gewählt (50,12).

a) Mit der "early picture method" wird die Perfusionsverteilung berechnet. Hierbei werden die Differenzen der Zählraten, also die Verteilung im gesamten Gehirn (bzw. in jeder einzelnen Schicht) während der Anflutungs- und der frühen Auswaschphase bestimmt. Dabei wird ein Pixel ("picture element" = 1 Bildpunkt in der 32 x 32 - Computermatrix) mit dem anderen verglichen. Diese Methode läßt sich mit dem Prinzip der Bolusverteilung vergleichen, wobei aufgrund der Tracerverteilung auf den rCBF geschlossen wird (Abb. 5A).

b) Die "sequence of pictures method" dient zur Berechnung der absoluten Flußrate. Dabei wird für jedes Pixel einzeln die zeitliche Zu- und Abnahme der Radioaktivität bestimmt, ähnlich wie bei der 2-dimensionalen $^{133}\text{Xenon}$ -Inhalationsmethode mit statischen Detektoren, wo die Clearancekurven der rCBF-Berechnung dienen (Abb. 5B).

Der Rechenalgorithmus geht vom Fickschen Prinzip aus:
Der Fluß entspricht der Menge M an Substanz, die pro Zeiteinheit in einem System dazu kommt oder sich entfernt, geteilt durch die Substanzkonzentrationen C_a und C_v im arteriellen und venösen Blut.

Bezogen auf die Hirnmasse H gilt demnach:

$$(1) \quad F = \frac{M(t)}{H \times \int_0^t (C_a - C_v) dt} \quad \frac{\text{ml}}{\text{g} \times \text{min}}$$

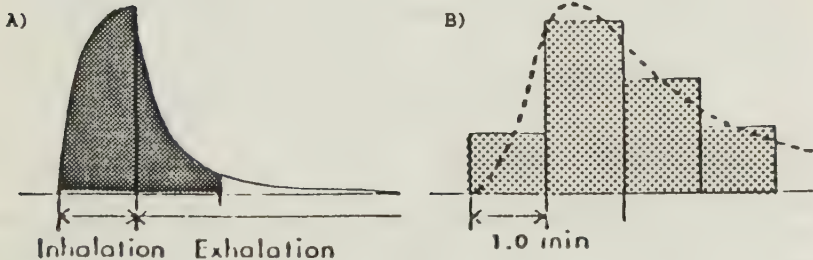


Abb. 5:

- A) Darstellung der "early picture method", wobei hier über die ersten 2 Minuten integriert wird. Daraus wird nach dem Prinzip der Bolus-Verteilung auf die Hirndurchblutung geschlossen.
- B) Darstellung der "sequence of picture method". Durch die Integration über jede Minute einzeln ist eine Bestimmung der Zu- und Abnahme der Hirndurchblutung möglich.,
(modifiziert nach Fig. 2B aus (50))

Da sowohl die Anflutungsphase ("wash-in" = "input") als auch die Auswaschphase ("wash-out" = "output") für die Berechnung der Perfusionsverteilung herangezogen werden müssen, ist eine Verknüpfung von input-Funktion $i(t)$ und output-Funktion $o(t)$ notwendig:

$$(2) \quad i(t) = F \times C_L(t)$$

$$(3) \quad o(t) = e^{-k_1 t}$$

Aus diesen Grundüberlegungen leitet sich folgende Gleichung ab:

$$(4) \quad C_i(t)_{t_1-t_2} = \int_{t_1}^{t_2} B \times i \times k_1 \times e^{-k_1 t} \times \int_0^t C_L(u) \times e^{-k_1 u} du$$

$C_i(t)$: Impulszählrate in der Volumeneinheit i (Voxel i) im Zeitintervall zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 .

B : feste Konstante

k_1 : Rechenhilfsgröße

λ_i : Löslichkeitskoeffizient λ eines bestimmten Stoffs (Tracer) in einem bestimmten Gewebe (Tracer-spezifisch und gewebespezifisch); hat damit für die graue und weiße Hirnsubstanz und für das extrakranielle Hirngewebe unterschiedliche Werte (35,12,58); es gilt konstant $\lambda = 0,85$ für $^{133}\text{Xenon}$ -Gas in grauer Hirnsubstanz.

$C_L(u)$: Impulszählrate (Konzentration) in der rechten Lunge, gemessen mittels der Lungensonde (Kap. 2.1.); dient der Bestimmung der input-Funktion.

Diese Gleichung dient der Berechnung eines jeden einzelnen Bildelements i (Pixel), das im Gehirn einer sehr kleinen Volumeneinheit i (Voxel) entspricht (Kap. 2.3.2.). Dies hat zwei Vorteile:

- 1) In einem sehr kleinen Volumen kann der gewebsspezifische Löslichkeitskoeffizient als annähernd konstant betrachtet werden (15).
- 2) Ferner gilt in diesem Volumen eine annähernd monoexponentielle Auswaschkurve (15,35,58).

Während der gesamten Berechnung einer Flußkarte, die etwa 2 Minuten in Anspruch nimmt, sind noch verschiedene Daten einzugeben:

- 1) Die vor der Untersuchung gemessenen Sagittal- und Transversaldurchmesser vom Kopf des Patienten (für alle 3 Schichten) werden benötigt, damit am Ende eine maßstabsgerechte Flußkarte (in Form einer Ellipse) vom Gehirnquerschnitt des Patienten erstellt werden kann.
- 2) Der Nasenrachenraum, der während der Untersuchung mit ^{133}Xe -Gas erfüllt ist, wird in der Regel von der ersten Transversalschicht geschnitten, was zu gesteigerten Impulsraten und somit zu falsch überhöhten Durchblutungswerten in der untersten Schicht führt. Zur Vermeidung dieser Fehler wurden durch "region"-Legung die entsprechenden Pixels eliminiert.
- 3) Zur Vermeidung des Compton-Streueffekts, der bei dieser relativ schwach energetischen Strahlung nicht unerheblich ist (Kap. 2.4.), werden im ersten Teil des Rechenalgorithmus die Pixel ausgeschlossen, deren Inhalt unter einer bestimmten Grenze (50%) des Impulsratenmaximums liegt.

2.3.2. Display-Verfahren

Nach Errechnung aller Daten kann über eine Makro-Funktion von jeder Schicht einzeln eine Flußkarte auf dem Monitor gezeichnet werden (Abb. 6A). Diese wird wahlweise in Farbe oder in Schwarz/Weiß wiedergegeben. Dabei gibt es 16 Farbabstufungen von weiß über rote, gelbe, grüne und blaue Farbtöne bis zu schwarz, wobei die wärmeren (erstgenannten) Farben für hohe und die kälteren für niedrigere rCBF-Werte stehen.

Den einzelnen Farben sind über eine am Rand stehende Farbskala die entsprechenden rCBF-Werte zugeordnet. Vor dem Ausdruck wird eine obere und eine untere rCBF-Grenze so gewählt, daß die gesamte Farbskala gerade voll ausgefüllt ist. Am linken oberen Rand werden die vor der Untersuchung eingegebenen Daten wie Name, Alter und Untersuchungsdatum eingeblendet. Darunter ist noch ein Orientierungspfeil zu sehen, wo rechts, links, vorne und hinten bei dem abgebildeten Querschnitt zu suchen sind. Die Flußkarte selbst wird in einer 32×32 Matrix abgebildet, die einer reellen Fläche von $20 \times 20 \text{ cm}^2$ entspricht. So hat jedes einzelne Bildelement (Pixel) eine Fläche von $0,35 \times 0,35 \text{ cm}^2$. Die vorher erläuterte Berechnung erfolgt analog für jedes Pixel einzeln. Da aber jede Schicht 2 cm dick ist, wird die Berechnung für jedes Volumenelement i (Voxel i) mit dem Volumen $0,35 \times 0,35 \times 2 \text{ cm}^3$ einzeln durchgeführt. Ein Voxel in der Berechnung entspricht also einem Pixel auf dem Monitor.

Neben der Aufzeichnung jeder einzelnen Schicht ist es auch möglich, alle drei Flußkarten in verkleinerter Form neben einander gleichzeitig auf dem Monitor erscheinen zu lassen (Abb. 6B). Auf diese Weise ist das dreidimensionale Durchblutungsbild des Gehirns besser optisch darzustellen.

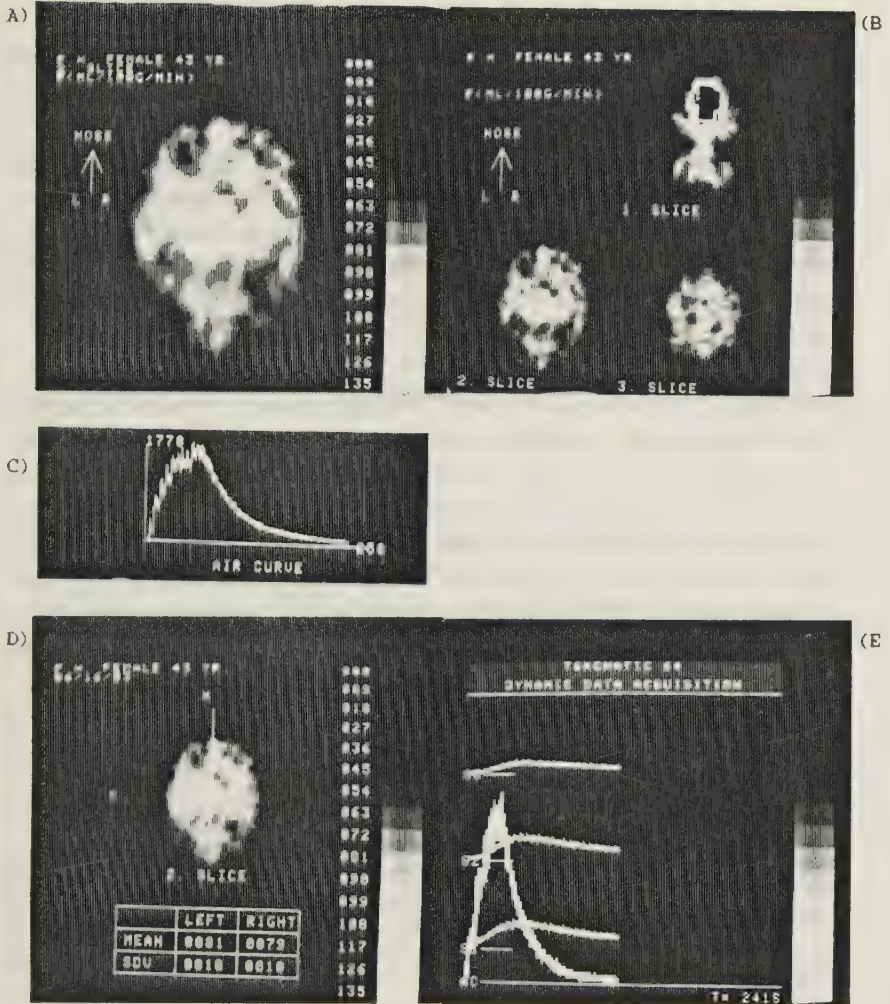


Abb. 6:

A) Flußkarte der Schicht 2. B) Flußkarten aller 3 Schichten. C) Lungenkurve über 4 Minuten. D) An einer Symmetrieachse gespiegelte "region of interest" (ROI) mit Angabe der mittleren Durchblutung und der SD in ml/100g/min, in Schicht 2. E) Impulzzählraten, die während der Untersuchung in Schicht 1, 2 und 3 (S1, S2, S3) und über der rechten Lunge (AC) gemessen werden.

Ferner ist die Lungenkurve, die der Rechner schon während der Untersuchung mitzeichnet (Abb. 6C) auch nachträglich abrufbar. Auf der Abszisse ist die Zeit und auf der Ordinate die Impulsrate aufgetragen. Die links oben eingeblendete Zahl gibt die nach der ersten Minute erreichte, maximale Impulsrate der Lunge in counts/sec pro mCi/ml wieder. Mit Hilfe der Lungenkurve erhält man ein ungefähres Maß für die Tiefe der Atemzüge; ferner läßt sich daraus die Atemfrequenz ermitteln.

Weitere Möglichkeiten mit vorgegebenen Makrofunktionen bestehen darin, "regions of interest" (ROIs) mit einem elektronischen Cursor zu zeichnen. Aus der Summe der in einer solchen ROI enthaltenen Pixels werden Mittelwert und Standardabweichung (SD) der rCBF-Werte errechnet (Abb. 6D). Ferner können solche ROIs nach vorheriger Legung einer Symmetrieachse auf die Gegenseite gespiegelt werden, wobei von der gespiegelten ROI ebenfalls Mittelwert und SD errechnet werden.

2.4. Isotop ^{133}Xe Xenon

Bei dem hier verwendeten Radionuklid handelt es sich um das Isotop ^{133}Xe Xenon, ein chemisch inertes Gas. In sehr hoher Konzentration zeigt es einen anästhetischen Effekt (65). Jedoch wird es bei den hier verwendeten Mengen nicht physiologisch wirksam.

Dank seiner günstigen physikalischen Halbwertszeit von 5,27 Tagen (16,65) kann es leicht einige Tage in der Klinik aufbewahrt werden. Es ist als Abfallprodukt aus der Industrie relativ günstig und für die Medizin in nahezu beliebigen Mengen erhältlich*.

*: Lieferfirma CIS

Die Halbwertsdicke (Dicke mit halbmaximaler Strahlenschwächung) liegt in Wasser bei etwa 5,2cm, was einem Schwächungskoeffizienten von $0,18 \text{ cm}^{-1}$ entspricht (16). Sein Energiespektrum reicht vom Röntgenbereich bis in den niedrigen γ -Bereich, wobei es bei 81 keV einen Peak aufweist, der 37 % seiner γ -Strahlung ausmacht. Daneben besitzt $^{133}\text{Xenon}$ noch β -Strahlung mit einer Energie von 0,34 MeV (65). Es zerfällt dabei in das stabile $^{133}\text{Cäsium}$. Unter Ausblendung der gesamten Reststrahlung wird nur der Peak von 81 keV für die rCBF-Messung verwendet. Diese Energie reicht bei entsprechender Halbwertsdicke für die Außenkörpermessungen aus; zu beachten ist aber, daß ca. 40 % dieses Energieanteils innerhalb des Körpers gestreut werden (39).

$^{133}\text{Xenon}$ besitzt eine sehr hohe Diffusionsgeschwindigkeit, weshalb es ohne nennenswerte Verzögerung bei der Inhalation von den Alveolen ins Blut und bei der Exhalation umgekehrt übertritt. Bei Gleichgewicht in Luft und Wasser ist die Konzentration von $^{133}\text{Xenon}$ bei Körpertemperatur in Luft zehnmal so groß wie in Wasser. Dies hat zur Folge, daß bei Atmung in der wash-out-Phase etwa 95 % des Xenongases bei der ersten Passage durch die Lungenstrombahn ausgeschieden werden. Daher ist die Rezirkulation von $^{133}\text{Xenon}$ im Blut sehr gering. Ferner überwindet Xenon dank seiner Eigenschaften als Edelgas die Blut-Hirn-Schranke ohne Verzögerung und verteilt sich dort überall, wo das Blut es hintransportiert.

Tab. 1 zeigt die Energiedosen pro Untersuchung, die auf die verschiedenen Organe einwirken. Zum Vergleich ist die Strahlenexposition durch andere radioaktive Substanzen aufgelistet (40,54,62,75,87). In diesem Vergleich liegt die Exposition des Patienten durch das inhalierte $^{133}\text{Xenon}$ -Gas besonders niedrig, im kritischen Organ, der Lunge, bei 0,37 rad ($=\text{cGy}$) und in den Gonaden bei 0,04 rad pro Untersuchung. Diese Gonaden-Exposition entspricht weitgehend der einer

regulären Röntgen-Thorax-Untersuchung (63). Einer wesentlich stärkeren Strahlenexposition ist, aufgrund der ebenfalls vorhandenen β -Strahlung, die Bronchialschleimhaut ausgesetzt (87). Diese liegt bei 6,42 rad bei gleicher Aktivität und 3-minütiger Beatmung im abgeschlossenen System; über 1-minütige Beatmung liegt kein Ergebnis vor.

Tab. 1:

Strahlenexposition in cGy (=rad) pro Studie:

	Aktivität	Gonaden	Lunge	Gehirn	Autor
^{133}Xe Xenon	370 MBq/l (10mCi/l)	0,04	0,37	0,10	Lassen 1983
	1500 MBq (40 mCi)	0,02	2,00	0,20	Roedler
		Bronchial- schleimhaut: 6,42*			
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-DTPA	555 MBq (15 mCi)	0,10	Niere:	0,15	Roedler
^{123}I Jod-Amphetamin	185 MBq (5 mCi)	0,45	4,90	0,70	Kuhl 1982
	185 MBq (5 mCi)		2,5-4,0	1,8-2,5	Moretti 1983
	185 MBq (5 mCi)		0,3-0,5	0,3-0,5	Holeman 1982

*: jedoch bei 3-minütiger und nicht 1-minütiger Beatmung im abgeschlossenen System

3. E R G E B N I S S E

3.1. Untersuchungen zur Auswertungstechnik

3.1.1. Festlegung einer standardisierten "region of interest"- (ROI-) Verteilung über jede Schicht

Durch Legung von "regions of interest" (ROIs) lassen sich eine Vielzahl von Pixel zu einem mittleren rCBF-Wert zusammenfassen. Jede im DSPECT-Verfahren erstellte Flußkarte enthält eine Fülle an optischen und quantitativen Informationen. Jedes der 1024 (32 x 32) Pixel enthält einen eigenen rCBF-Wert.

Für eine routinemäßige Untersuchung, wie sie angestrebt wurde, mußten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- 1) Die Fülle an Daten einer Flußkarte mußte auf ein überschaubares Maß reduziert werden.
- 2) Die Meßergebnisse mußten objektiv, also zu jeder Zeit von jeder Person reproduzierbar sein.
- 3) Die Möglichkeit für eine systematische regionale Durchblutungsbeurteilung mußte gegeben sein.

Um diese Bedingungen zu erfüllen, wurde ein eigenes Programm erstellt, das die ROI-Legung standardisierte*. Entsprechend Abb. 8A wird die gesamte Flußkarte einer Schicht wie folgt in 12 ROIs unterteilt: Zuerst wird die Symmetrieachse und die vordere und hintere Seitenbegrenzung bestimmt. Der Rech-

*: Hierbei sei Herrn Privatdozent Dr. Dr. E.A. Moser für die hilfreiche Unterstützung in der Programmierung gedankt.

Tab. 2:

Nomenklatur der unterschiedlich großen Durchblutungsareale und deren Rechts-zu-links-Quotienten:

Zwölftelschicht	ZS
rCBF von Schicht 2 und 3 zusammen = Gesamtfluß	GF
rCBF einer gesamten Schicht = Gesamtschichtenfluß	GSF
rCBF einer Hemisphäre = Halbschichtenfluß	HSF
rCBF einer Zwölftelschicht (ROI) = Zwölftelschichtenfluß	ZSF
Quotient der Hemisphären = Halbschichtenquotient	HSQ
Quotient der gegenüberliegenden Zwölftelschichten = Zwölftelschichtenquotient	ZSQ

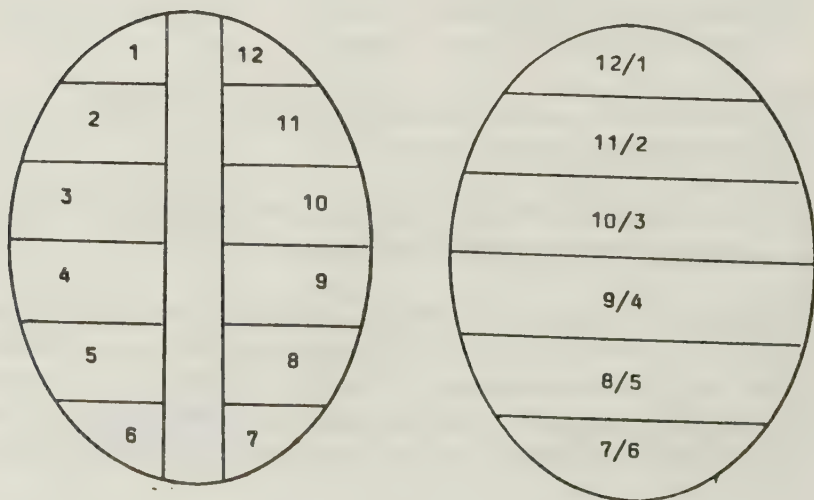


Abb. 7:

Nummerierung der einzelnen ROIs (ZSF, links) und deren Quotienten (ZSQ, rechts).

ner unterteilt den Abstand der vorderen und hinteren Begrenzung in sechs gleiche Teile. Ferner legt er zwei Parallelen im Abstand von 5 Pixel (= 1,7 cm) zur Symmetrieachse. Sodann werden auf einer der beiden Hemisphären (in der Regel auf der linken) 6 ROIs gelegt, wobei jede einzelne ROI auf zwei Seiten durch die vorgegebenen Abstände, auf der zur Mitte gewandten Seite durch die Parallele der Symmetrieachse und auf der Außenseite durch die Farbgränze dunkelblau - schwarz begrenzt wird. Diese 6 ROIs werden an der Symmetrieachse vom Rechner gespiegelt.

Die 12 somit erhaltenen Flächen entsprechen in natura Volumelementen (Voxel) von 18 cm^3 in der Frontal- und Okzipitalregion bis zu 36 cm^3 in der Parietal- und Temporalregion, wobei die Schichtdicke etwa 2 cm mißt. Die ROIs selber liegen also zwischen 9 und 18 cm^2 .

Durch computergesteuerte Berechnung wird von jeder Schicht in jeder der 12 ROIs - auch als Zwölftelschichten (ZS) bezeichnet - der rCBF (Zwölftelschichtenfluß = ZSF, Tab. 2) bestimmt. Ferner werden die ZSF von je zwei gegenüberliegenden ZS, stets der rechte durch den linken dividiert, wobei man den ZSQ (Zwölftelschichtenquotient) erhält. Durch Mittelwertbildung der sechs ZSF einer Hemisphäre errechnet sich der mittlere rCBF der selben Hemisphäre (HSF = Halbschichtenfluß). Durch Bildung des Rechts-zu-links (R/L-) Quotienten auf den beiden HSF gewinnt man den HSQ (Halbschichtenquotienten). All diese Meßgrößen, 12 ZSF, 6 ZSQ, 2 HSF und 1 HSQ werden rechts und links und unterhalb der Flußkarte auf dem Monitor dargestellt (Abb. 8A). Diese Datenbestimmung erfolgt wie beschrieben für die Schicht 2 und 3. In Schicht 1 reduziert sich die Datensammlung auf die hintere Hälfte, da die vordere zum großen Teil von dem zuvor ausgeblendeten Nasen-Rachen-Raum eingenommen wird. Bei analoger ROI-Legung erhält man 6 ZSF, 3 ZSQ, 2 HSF und 1 HSQ, wobei die HSF aus jeweils nur 3 ZSF bestimmt werden (Abb. 21, links).

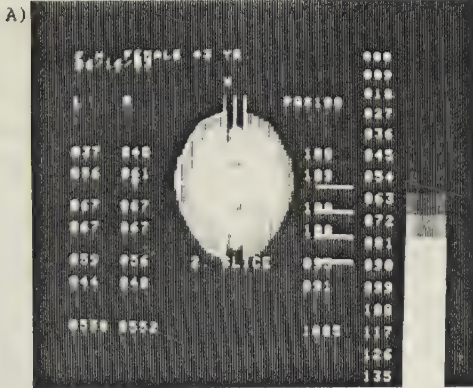
Für Routineuntersuchungen bei hirnorganisch kranken Patienten ist es erforderlich, die minderdurchbluteten ZS zu benennen. Aus diesem Grund wurden die 12 ZS mit Zahlen von 1 bis 12, links oben beginnend, gegen den Uhrzeigersinn durchnummeriert (Abb. 7, links). Ebenso wurden die ZSQ benannt, der vorderste (frontal) mit 12 /1, der nächste mit 11/2 bis zum letzten (okzipital) mit 7/6, entsprechend der Rechtszu-links-Division der zugehörigen ZS (Abb. 7, rechts). So kann für einen Patienten z. B. angegeben werden, daß er in den ZS 4,5 und 6 der Schicht 2 eine Minderdurchblutung aufweist und daß die R/L-Quotienten $9/4$ und $8/5$ der Schicht 2 im pathologischen Bereich liegen.

3.1.2. Kritische Betrachtung zur ROI-Verteilung in Schicht 2 und 3

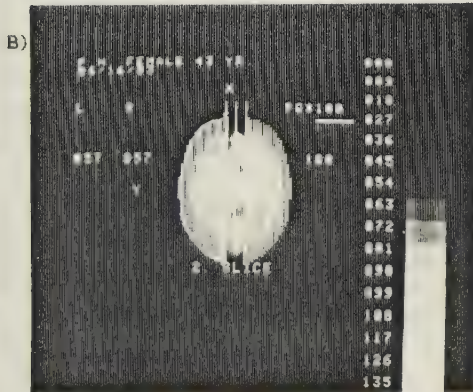
Wie oben beschrieben, werden im standardisierten ROI-Verfahren die Hemisphärendurchblutungen (HSF) bzw. die Gesamtschichtendurchblutungen (GSF) durch Mittelwertbildung aus den jeweils zugehörigen 6 bzw. 12 ZSF berechnet. Es stellte sich die Frage, ob durch diese Mittelwertbildung ein Fehler gegenüber einer direkten Berechnung von HSF bzw. GSF (HSF_{Δ} bzw. GSF_{Δ}) auftritt. Eine solche direkte Berechnung würde durch Legung einer einzigen ROI über die gesamte Hemisphäre (unter Einhaltung des Mittelabstands) bzw. über die gesamte Schicht (ohne freie Mittelzone), wie in Abb. 8B,C für Schicht 2 dargestellt wurde, erfolgen.

In Abb. 8 A bis C handelt es sich um 3 verschiedene Auswertungen einer einzigen Untersuchung. Im Vergleich zwischen standardisiertem ROI-Verfahren (HSF) und direkter Hemisphärenbestimmung (HSF_{Δ}) lag hierbei der HSF nur minimal unter dem HSF_{Δ} (links 2,0 und rechts 1,8 ml/100g/min ($< 4\%$). Entsprechend lag in diesem Beispiel der GSF um 5,9 ml/100g/min ($= 11\%$) unter dem GSF_{Δ} .

Abb. 8:



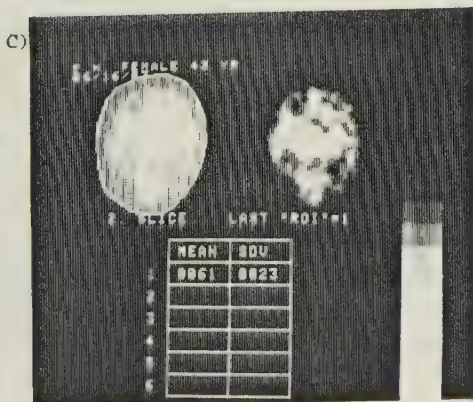
A) Beispiel der rCBF-Berechnung in einer 2. Schicht mit der standardisierten ROI-Verteilung. Von oben nach unten zeigt die linke Spalte (L) die ZSF 1-6 und den linken HSF (55,0 ml/100g/min), die mittlere Spalte (R) die ZSF 12-7 und den rechten HSF (55,2 ml/100g/min) und die rechte Spalte die ZSQ 12/1 bis 8/7 und den HSQ von 1,005 (1,01).



B) ROI ("region of interest") über je eine Hemisphäre.

C) ROI über die gesamte Schicht.

B und C stellen alternative HSF- und GSF-Berechnungen gegenüber dem standardisierten ROI-Verfahren (A) dar.



Schicht 2 linke Hemisphäre	$\overline{\text{HSF}} = 58,8$ $\overline{\text{HSF}}_d = 59,5$	STD = 8,2 STD = 7,7	D = 0,7 D = 0,6	r = 0,94 r = 0,93
Schicht 2 rechte Hemisphäre	$\overline{\text{HSF}} = 59,3$ $\overline{\text{HSF}}_d = 59,9$	STD = 7,8 STD = 7,7		
Schicht 3 linke Hemisphäre	$\overline{\text{HSF}} = 54,3$ $\overline{\text{HSF}}_d = 55,6$	STD = 8,2 STD = 7,7	D = 1,3 ^x	r = 0,92
Schicht 3 rechte Hemisphäre	$\overline{\text{HSF}} = 54,8$ $\overline{\text{HSF}}_d = 55,6$	STD = 8,4 STD = 7,8	D = 0,8	r = 0,92
Schicht 2 gesamt	$\overline{\text{GSF}} = 59,1$ $\overline{\text{GSF}}_d = 62,4$	STD = 7,7 STD = 7,8	D = 3,3 ^{xx}	r = 0,93
Schicht 3 gesamt	$\overline{\text{GSF}} = 54,6$ $\overline{\text{GSF}}_d = 58,1$	STD = 8,1 STD = 7,9	D = 3,6 ^{xx}	r = 0,89

Tab. 3:

Vergleichende Ergebnisse verschiedener Auswertungstechniken bei der mittleren Hemisphären-durchblutung (HSF/HSF_d) und Gesamtschichtdurchblutung (GSF/GSF_d). Die Ergebnisse sind durch Standardabweichung (STD) sowie durch Differenzen (D) und Korrelationskoeffizienten (r) der vergleichenden Verfahren ergänzt. Nur die mit x oder xx versehenen Differenzen sind nach dem Student-t-Test für gepaarte Werte signifikant:

x: $p < 0,0125$; xx: $p < 0,0005$.

Für ein statistisches Ergebnis dieser Fragestellung wurden insgesamt 33 hirnorganisch gesunde Patienten (Untergruppe des in Kap. 3.2.1. beschriebenen Normalkollektivs) jeweils dreimal (wie oben erläutert) ausgewertet. Dabei wurde darauf geachtet, daß bei je drei zusammengehörigen Auswertungen die ROI-Legung möglichst exakt übereinstimmte.

Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Es zeigte sich, daß die Hemisphärendurchblutung im Schnitt bei der direkten Bestimmung ($\overline{\text{HSF}_d}$) nur geringfügig (Differenz von 0,6 bis 1,3 ml/100g/min) höher lag, als bei der üblichen Bestimmung aus den ZS ($\overline{\text{HSF}}$). Bei der mittleren Gesamtschichtdurchblutung führte die direkte Bestimmung ($\overline{\text{GSF}_d}$) zu geringen, aber signifikant ($p < 0,0005$) höheren Ergebnissen (Differenz Δ bei 3,3 und 3,6 ml/100g/min) als die Bestimmung über die Zwölftelschichten ($\overline{\text{GSF}}$). Die Korrelation jeweils zwischen der direkten Berechnung und der standardisierten ROI-Berechnung waren in allen Fällen gut ($0,89 \leq r \leq 0,94$).

3.1.3. Zeitlicher Mindestabstand bei Wiederholungs- Untersuchungen

3.1.3.1. Bestimmung der Auswaschkurve des radioaktiven $^{133}\text{Xenon}$

Zur Bestimmung der Verweildauer des radioaktiven Isotops $^{133}\text{Xenon}$ im Gehirn, wurde eine Auswaschkurve dieses Isotops erstellt. Hierfür wurden 6 hirnorganisch gesunde, männliche Patienten (Untergruppe des in Kap. 3.2.1. beschriebenen Normalkollektivs) Patienten im Alter zwischen 36 und 53 Jahren einmal mit der üblichen Aktivität (Kap. 2.2.) untersucht. Danach wurden von diesen 6 Patienten jeweils 4 bis 6 Leer-

Nr.	Name	m/w	Alter	0	10	20	45	60	80	90	120	150	180	200	240	260	270	285	300	360	420	450	min
427	K.W.	m	49	1039	177	85						27	20			12			7				Imp
				100	17	8						3	2			1			1				%
429	K.F.	m	43	681	135				43					16				8		6			Imp
				100	20				6					2				1		1			%
436	Z.A.	m	53	705				73		43													Imp
				100				10		6								17		11			%
449	L.H.	m	38	763														3		2			Imp
				100																			%
460	K.T.	m	40	726				52		32					12								Imp
				100				7		4					2								%
																							Imp
										142	134						15			4	3		%
										20	19						2			1	0		%
466	R.F.	m	36	694	169															7	4		Imp
				100	24															1	1		%

Tab. 4:

In der ersten Reihe stehen die absoluten Impulszählraten der Aktivität von Xenon-133 während und mehrfach nach einer routinemäßigen DSPECT-Untersuchung. Sämtliche Angaben sind mit dem Faktor 10^3 zu multiplizieren. In der zweiten Reihe stehen jeweils die prozentualen Restaktivitäten in Abhängigkeit der zugehörigen Ausgangsaktivität (= 100%).

messungen durchgeführt, wobei das Untersuchungsverfahren dasselbe blieb, nur ohne Verabreichung neuer Aktivität. Ferner wurde vor der ersten Untersuchung ebenfalls eine Leer-messung durchgeführt, um einen Anhaltspunkt über die stets vorhandene Hintergrundstrahlung (natürliche Umgebungsstrahlung) zu bekommen. Die Untersuchung dauerte jeweils 4 Minuten. So wurde bei jeder Untersuchung und bei jeder Wiederholungsuntersuchung die Gesamtimpulszahl jeder einzelnen Schicht in diesem Zeitraum ermittelt. Die Wiederholungsuntersuchungen wurden im Abstand von 10 Minuten bis 7,5 Stunden nach der Erstuntersuchung durchgeführt; diese Abstände variierten leicht zwischen den einzelnen Patienten.

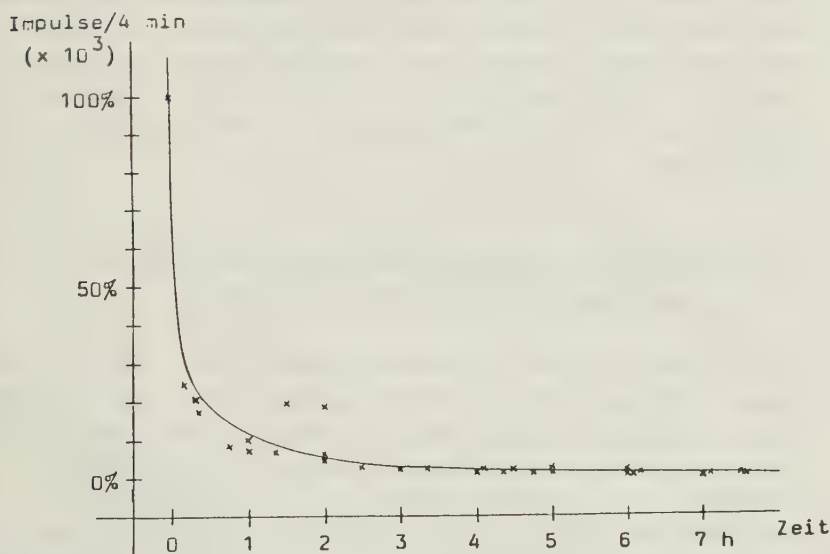


Abb. 9:

Auswaschkurve von radioaktivem ^{133}Xe im Gehirn. Aufgetragen ist die Restaktivität in % der Ausgangsaktivität (=100%) gegen die Zeit.

Die Impulsraten für die Erstuntersuchung, aufsummiert über 4 Minuten, lagen für Schicht 2 zwischen 681×10^3 und 1039×10^3 Impulsen. Die nachfolgenden Impulsraten der Restaktivitäten mit ihren zugehörigen zeitlichen Abständen sind der Tab. 4 zu entnehmen. Alle in dieser Tabelle angegebenen Werte sind bereits bereinigt, indem die Impulsraten der Hintergrundstrahlung von jedem Wert der Aktivitätsmessung und aller nachfolgenden Restaktivitätsmessungen abgezogen wurden. Ferner sind dort die Restaktivitäten in Prozentwerten der Ausgangsaktivität (= 100 %) angegeben. Diese Tabelle bezieht sich nur auf Schicht 2, stellvertretend für alle 3 Schichten. In Abb. 15 ist der Zusammenhang graphisch wiedergegeben. Auf der Abszisse wurde die Zeit und auf der Ordinate die prozentuale Restaktivität aufgetragen. Die Auswaschkurve des radioaktiven Isotops ^{133}Xe im Gehirn ergab einen exponentiellen Abfall über die Zeit, wobei nach 30 Minuten noch etwa 15 bis 20 % der Ausgangsaktivität vorhanden war. Nach ca. 6 Stunden war die Restaktivität nahezu vollkommen (unter 1 %) abgeklungen.

3.1.3.2. Zweifachuntersuchung derselben Patienten in unterschiedlichem zeitlichen Abstand

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit (Kap. 3.1.4.) der Meßwerte dieses Geräts als auch zur Ermittlung eines frühestmöglichen Zeitpunkts für eine Zweituntersuchung unter gleichen Bedingungen wurde folgendes Konzept aufgestellt:

Aufgrund der Datene der Auswaschkurve (siehe oben), wonach noch 15 bis 20% Restaktivität nach 30 Minuten im Gehirn gemessen werden konnten, wurde ein Abstand von 30 Minuten zur Wiederholungsuntersuchung als Minimum erachtet. Als Vergleich wurde der zweite Abstand mit 6 Stunden gewählt, da nach dieser Zeit, entsprechend der Auswaschkurve keine (wertbare) Restaktivität mehr vorhanden war.

Schicht 2

Nr.	Name	m/w	Alter		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1-6	7-12	1-12
427	K.W.	m	49	I	47	66	72	63	52	46	40	54	68	83	83	65	57,7	65,5	61,6
				II	55	75	83	78	60	51	46	62	80	99	95	81	67,0	77,2	72,1
429	K.F.	m	45	I	40	49	55	52	46	41	39	44	50	53	46	35	47,2	44,5	45,9
				II	40	47	54	54	53	45	40	44	52	50	43	32	48,8	43,5	45,9
436	Z.A.	m	55	I	36	65	75	67	58	47	43	61	64	81	66	34	58,0	58,2	58,1
				II	42	68	76	67	54	39	37	58	69	77	71	47	57,7	59,8	58,8
449	L.H.	m	38	I	37	44	52	49	42	32	29	39	49	54	47	40	42,7	42,8	42,8
				II	40	49	59	55	45	33	31	40	49	59	51	40	46,8	45,0	45,9
460	K.T.	m	40	I	40	50	60	62	48	44	44	50	64	69	57	52	50,7	56,0	53,4
				II	41	50	59	54	45	33	39	50	53	65	54	46	47,0	51,2	49,1
466	R.F.	m	36	I	35	51	61	54	50	38	33	47	54	66	59	49	48,2	51,3	49,8
				II	30	47	63	59	52	44	36	46	55	62	52	41	49,2	49,0	49,1
476	D.P.	m	37	I	45	60	73	73	59	53	46	55	61	65	53	36	60,2	52,7	56,5
				II	44	64	74	69	60	51	45	52	63	67	57	37	60,3	53,5	56,9
523	P.K.	m	28	I	28	45	59	55	46	39	38	48	59	61	50	36	45,3	48,7	47,0
				II	35	50	61	55	46	33	40	54	59	66	50	42	46,7	53,2	50,0
527	A.L.	m	36	I	43	67	86	75	64	53	55	68	79	87	68	50	64,7	67,8	66,3
				II	48	72	87	82	67	54	53	66	73	85	68	43	68,3	64,7	63,7
530	M.O.	m	40	I	39	65	75	67	58	44	47	61	76	88	74	57	58,0	67,2	62,6
				II	45	66	79	71	62	48	43	61	79	82	72	56	61,8	65,5	63,7
532	H.G.	m	46	I	33	49	62	58	51	36	35	49	59	59	49	34	48,2	47,5	47,9
				II	35	52	62	59	48	32	31	48	57	61	49	35	48,0	46,8	47,4

Tab. 5:

Aufstellung der Einzel-rCBF-Messungen von 11 doppelt untersuchten, hirnorganisch gesunden Patienten. Angegeben sind alle rCBF-Messungen der 12 einzelnen ROIs, der linken (1-6) und rechten (7-12) Hemisphäre sowie der gesamten Schicht 2 (1-12) für die Erst- (I) und Wiederholungsuntersuchung (II) in ml/100g/min. Oberhalb der Trennlinie befindet sich das 6-Stunden-Kollektiv und unterhalb das 30-Minuten-Kollektiv.

Ein Kollektiv aus 11 hirnorganisch gesunden, männlichen Patienten (Untergruppe des in Kap. 3.2.1 beschriebenen Normalkollektivs) mit einem Durchschnittsalter von 40,5 Jahren (SD = 6,9 Jahre) wurde zweimal untersucht, wobei stets eine möglichst völlige Übereinstimmung der Untersuchungsbedingungen angestrebt wurde. Dieses Kollektiv teilte sich in zwei Gruppen auf, wobei 6 Patienten (oberer Teil der Tab. 5) jeweils

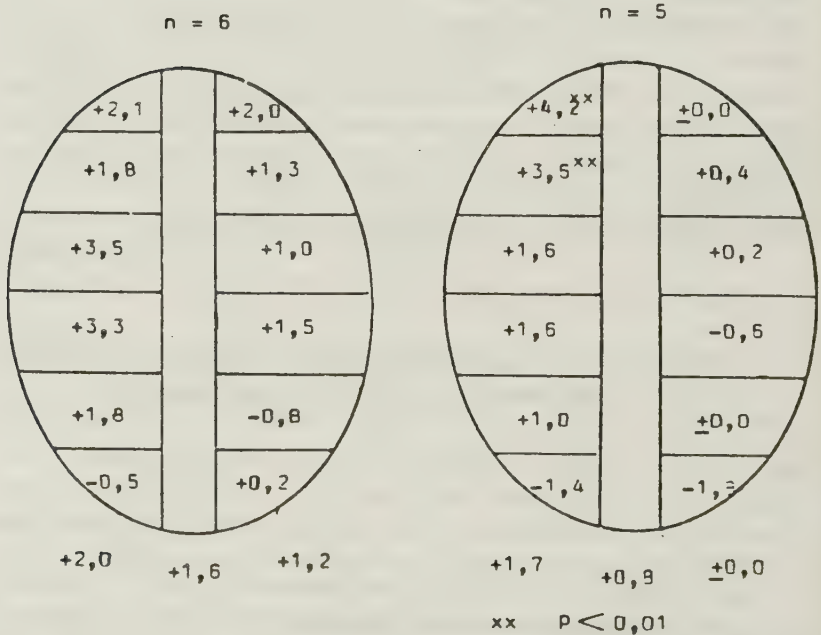


Abb. 10:

Mittlere rCBF-Änderungen nach oben (+) und unten (-) in den einzelnen ROIs, Hemisphären (unten links/rechts) und der gesamten Schicht 2 (unten Mitte). Dabei ist links das 6-Stunden-Kollektiv mit 6 und rechts das 30-Minuten-Kollektiv mit 5 Patienten dargestellt.

im Abstand von 6 Stunden und 5 Patienten (unterer Teil der Tab. 5) jeweils im Abstand von 30 Minuten untersucht worden sind. Unter I sind die Ergebnisse der Erstuntersuchung und unter II die der Wiederholungsuntersuchung angegeben.

Entsprechend der Abb. 10 zeigten sich sowohl im 6-Stunden-Kollektiv (links, $n=6$) als auch im 30-Minuten-Kollektiv (rechts, $n=5$) nur sehr geringe Durchblutungsänderungen. Angegeben sind die gemittelten Zunahmen (+) und Minderungen (-) des rCBF in den 12 ROIs, den Hemisphären und der Schicht 2. So fand im 6-Stunden-Kollektiv ein minimaler und nicht signifikanter Durchblutungsanstieg der Schicht 2 um 1,6 und im 30-Minuten-Kollektiv um 0,8 ml/100g/min statt. Mit Ausnahme des linken Frontalbereichs im 30-Minuten-Kollektiv war keine Änderung signifikant.

Abb. 11 veranschaulicht die Verteilung der rCBF-Werte der gesamten Schicht 2 (GSF), wobei in A (oben) das 6-Stunden-Kollektiv und in B (unten) das 30-Minuten-Kollektiv zu sehen ist. Auf der Abszisse wurden jeweils die rCBF-Werte der Untersuchung I und auf der Ordinate die der Untersuchung II in ml/100g/min aufgetragen. Die Winkelhalbierende stellt jeweils die ideale, die durchgezogenen Linien die tatsächlichen Regressionsgeraden dar. Alle Geraden liegen jeweils sehr dicht beieinander, was die hohen Korrelationen widerspiegelt. Dabei lag die Korrelation bei der Wiederholungsuntersuchung nach 30 Minuten mit $r = 0,99$ sogar über der nach 6 Stunden mit $r = 0,90$. Daraus und auf dem Vergleich der Ergebnisse in Abb. 10 kann geschlossen werden, daß eine Wiederholungsuntersuchung mit erneuter Inhalation von radioaktivem ^{133}Xe nach 30 Minuten zu keiner Verfälschung der Ergebnisse führt.

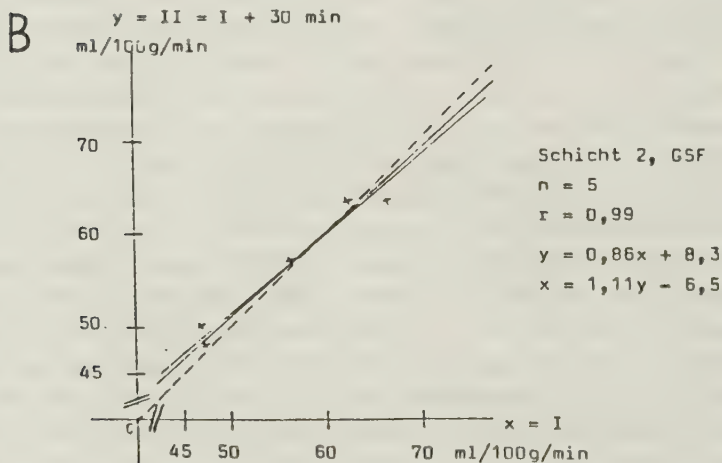
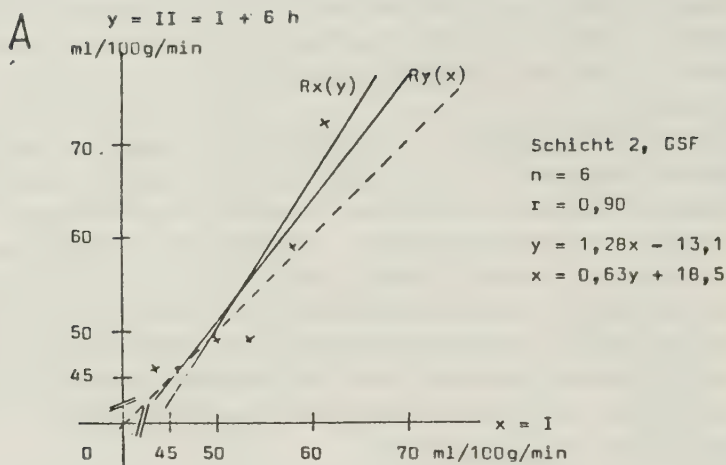


Abb. 11:

Graphische Darstellung der Regressionsgeraden bei Doppeluntersuchungen nach 6 Stunden (A) und nach 30 Minuten (B), geltend für die Gesamtdurchblutung (GSF) der Schicht 2. Angegeben sind jeweils die Patientenzahl n , der Korrelationskoeffizient r sowie die Regressionsgeraden $y(x)$ und $x(y)$.

3.1.4. Reproduzierbarkeit

3.1.4.1. Auswertung derselben Patienten durch zwei verschiedene Untersuchungspersonen ("inter-observer-Streuung")

Zur Validisierung des oben beschriebenen standardisierten ROI-Verfahrens war es notwendig, daß die quantitative Auswertung der regionalen Hirndurchblutung in gleicher Form, standardisiert, von zwei verschiedenen, mit dieser Auswertungs-

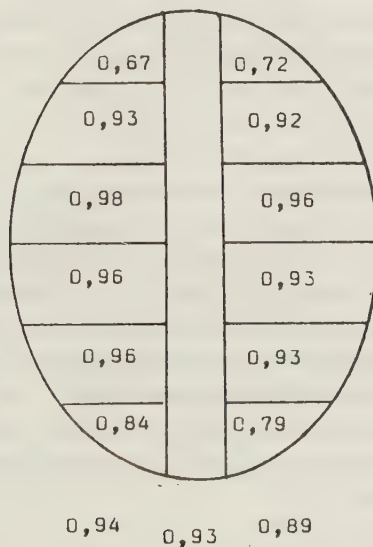


Abb. 12:

Korrelationskoeffizienten (r) der rCBF-Ergebnisse zwischen zwei unabhängigen, mit der Auswertungstechnik vertrauten Untersuchungspersonen, für die einzelnen ROIs (ZS 1 bis ZS 12), die beiden Hemisphären (links und rechts) und die gesamte Schicht 2 (unten Mitte).

technik vertrauten Personen durchgeführt wurde. Zu diesem Zweck wurde ein Kollektiv von 22 hirnorganisch gesunden Patienten, 7 Frauen und 15 Männer mit einem mittleren Alter von 43,2 Jahren, zweimal von zwei verschiedenen Untersuchungspersonen ausgewertet. Dabei wurde die vom Computer errechnete Flußkarte der Schicht 2 (stellvertretend für alle drei Schichten) von 22 Patienten jeweils zweimal, von zwei unabhängigen Personen, mit dem standardisierten ROI-Verfahren ausgewertet.

Bei einem Vergleich der Mittelwerte aus 22 Einzelwerten für die 12 ROIs, die beiden Hemisphären und für die gesamte Schicht 2 konnte in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Untersuchungspersonen gefunden werden. Die Mittelwerte differierten nur minimal um 1 bis 3 ml/100g/min.

Ferner wurden die Einzelwerte der jeweils entsprechenden ROIs, der Hemisphären und der gesamten Schicht miteinander korreliert. Mit Ausnahme der randständigen ROIs 1, 6, 7, 12 lagen alle Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0,89$ und $r = 0,98$ (Abb. 12). Abb. 13 veranschaulicht die Korrelation der Hirndurchblutungsergebnisse der gesamten Schicht 2 (GSF) zwischen den beiden Untersuchungspersonen I und II. Die beiden Regressionsgeraden $R_x(y)$ und $R_y(x)$ fallen fast mit der Idealgeraden, der Winkelhalbierenden zusammen, was für eine gute Korrelation spricht, die mit $r = 0,93$ berechnet werden konnte.

3.1.4.2. Zweifachuntersuchung derselben Patienten ("intra-observer-Streuung")

Zur Validisierung eines neuen Untersuchungsverfahrens wie der DSPECT, ist neben der Reproduzierbarkeit der Auswertungstechnik auch die Konstanz des verwendeten Geräts von Bedeutung. Hierzu wurden 11 hirnorganisch gesunde, männliche

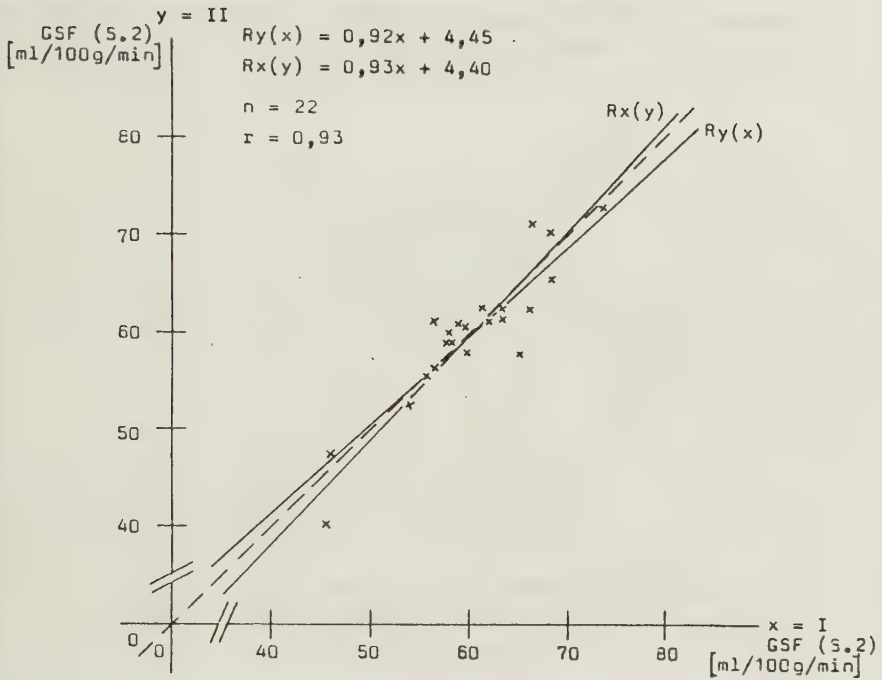


Abb. 13:

Korrelation r der Hirndurchblutungswerte der gesamten Schicht 2 (GSF) zwischen zwei unabhängigen Untersuchungspersonen I und II. Näheres siehe Text.

Patienten (entsprechend der Patientengruppe aus Kap. 3.1.3.2.) mit einem Durchschnittsalter von 40,5 Jahren innerhalb eines Tages zweimal untersucht, wobei eine völlige Übereinstimmung der Untersuchungsbedingungen angestrebt wurde (Tab. 5). Dazu wurden die rCBF-Werte sämtlicher ROIs, der beiden Hemisphären und der ganzen Schicht 2 (stellvertretend für alle drei Schichten) zweimal bestimmt.

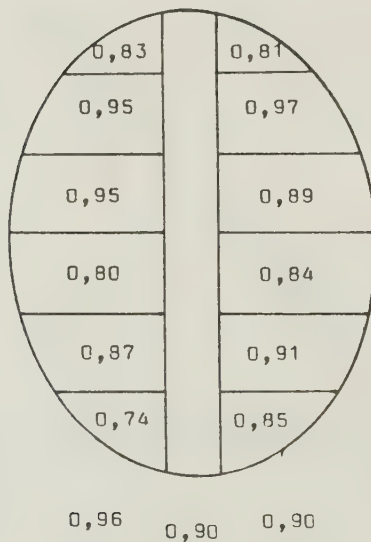


Abb. 14:

Korrelationskoeffizienten (r) der rCBf-Ergebnisse zwischen zwei verschiedenen Untersuchungen an 11 doppelt-untersuchten Patienten für die 12 ROIs, beiden Hemisphären (unten rechts und unten links) und der gesamten Schicht 2 (unten Mitte).

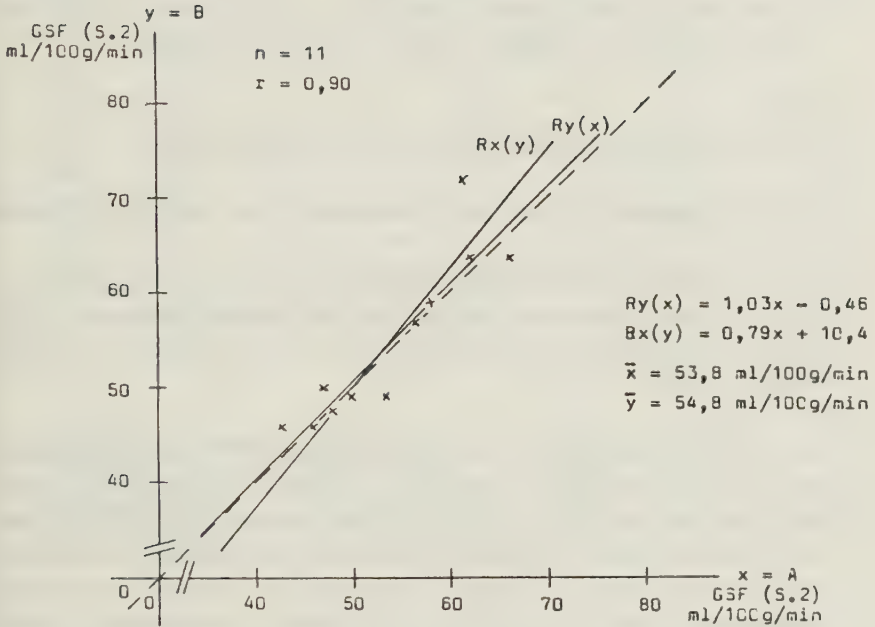


Abb. 15:

Korrelation r der Hirndurchblutungswerte der gesamten Schicht 2 (GSF) zwischen zwei Untersuchungen (A und B) an 11 doppelt-untersuchten Patienten. $Rx(y)$ und $Ry(x)$ stellen die Regressionsgeraden und die gestrichelte Linie die Idealgerade, die Winkelhalbierende dar.

Die jeweils entsprechenden Werte der einzelnen ROIs wurden miteinander korreliert. Dabei ergaben sich, wie Abb. 14 zeigt, für die 12 einzelnen ROIs (Z5) Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0,80$ und $0,97$. Die rCBF-Werte der linken Hemisphäre korrelierten mit $r = 0,96$, die der rechten mit $r = 0,90$ und die der ganzen Schicht 2 mit $r = 0,90$. Letztere Korrelation ist graphisch in Abb. 15 wiedergegeben.

3.1.5. Abhängigkeit des rCBF vom arteriellen PCO_2

3.1.5.1. Doppeluntersuchung - Ruheatmung und Hyperventilation

Der arterielle CO_2 -Partialdruck (P_aCO_2) zählt zu den Parametern mit dem stärksten Einfluß auf die Hirndurchblutung (1), worauf eine Abhängigkeitsuntersuchung mit der DSPECT durchgeführt wurde.

An 11 Patienten wurde eine Veränderung der Hirndurchblutung auf Senkung des P_aCO_2 untersucht. Dabei handelte es sich um 10 Männer und eine Frau mit einem Durchschnittsalter von 45,4 Jahren. Zuerst wurde eine übliche rCBF-Messung bei ruhiger, gleichmäßiger Atmung durchgeführt. Diese wurde anschließend nach etwa 30 bis 45 Minuten wiederholt, wobei während der 4-minütigen Untersuchung eine Hyperventilation angestrebt wurde. Unmittelbar nach jeder rCBF-Messung wurde aus der Arteria radialis Blut entnommen und anschließend im Blutgasanalysator* auf den P_aCO_2 untersucht.

Sämtliche Ergebnisse sind in Tab. 6A und B zusammengefaßt. So fiel der mittlere P_aCO_2 signifikant ($p < 0,0005$) von 36,6 auf 29,3 mmHg ab, also von Werten zwischen 32 und 41 mmHg auf Werte von 27 bis 32 mmHg. Dabei sank die mittlere Gesamtdurchblutung der Schicht 2 und 3 (GF) signifikant ($p < 0,0005$) um 14,3 ml/100g/min, was 23,5 % entspricht.

*: TECHNICON BG II, Technicon, USA

A) Nr.	Name	m/w	Alter	P _a CO ₂		Gesamtfluß		AZ	
				norm	hyper	norm	hyper	norm	hyper
264	P.M.	m	35	37	27	62,9	42,8		
319	V.T.	m	63	35	28	61,5	42,4	18	31
320	W.R.	m	53	38	31	53,7	39,8	10	14
330	R.P.	m	56	39	31	66,0	54,0		
336	G.H.	m	56	35	31	64,3	52,2		
352	S.P.	m	19	41	32	57,5	44,1	16	24
371	M.F.	m	48	37	32	66,5	46,8	9	23
381	E.J.	m	55	38	27	55,9	34,1	9	15
387	F.H.	w	43	36	28	55,1	45,1	11	22
391	H.P.	m	36	35	28	60,5	51,9	20	32
399	A.F.	m	35	32	28	64,5	57,9	15	39

B)	norm	hyper	△
mittlerer P _a CO ₂	36,6 ± 2,4	29,4 ± 2,0*	7,2
mittlere GF	60,8 ± 4,6	46,5 ± 7,0*	14,3
mittlere AZ	13,5 ± 4,3	25,0 ± 8,6*	11,5
mittleres Alter	45,4 ± 13,0		

Tab. 6:

A) Auflistung der Einzelwerte aller 11 Patienten von arteriellem CO₂-Partialdruck (P_aCO₂) in mmHg, mittlerer Gesamtdurchblutung (Gesamtfluß = GF) in ml/100g/min und Atemzugzahl pro Minute (AZ) in Ruhe (norm) als auch unter Hyperventilation (hyper) sowie von Alter und Geschlecht.

B) Mittelwerte und SD von P_aCO₂, GF und AZ in Ruhe und unter Hyperventilation sowie deren Differenzen △ ; die Unterschiede aller 3 Parameter sind signifikant (*) mit $p < 0,0005$ (gepaarter Student-t-Test).

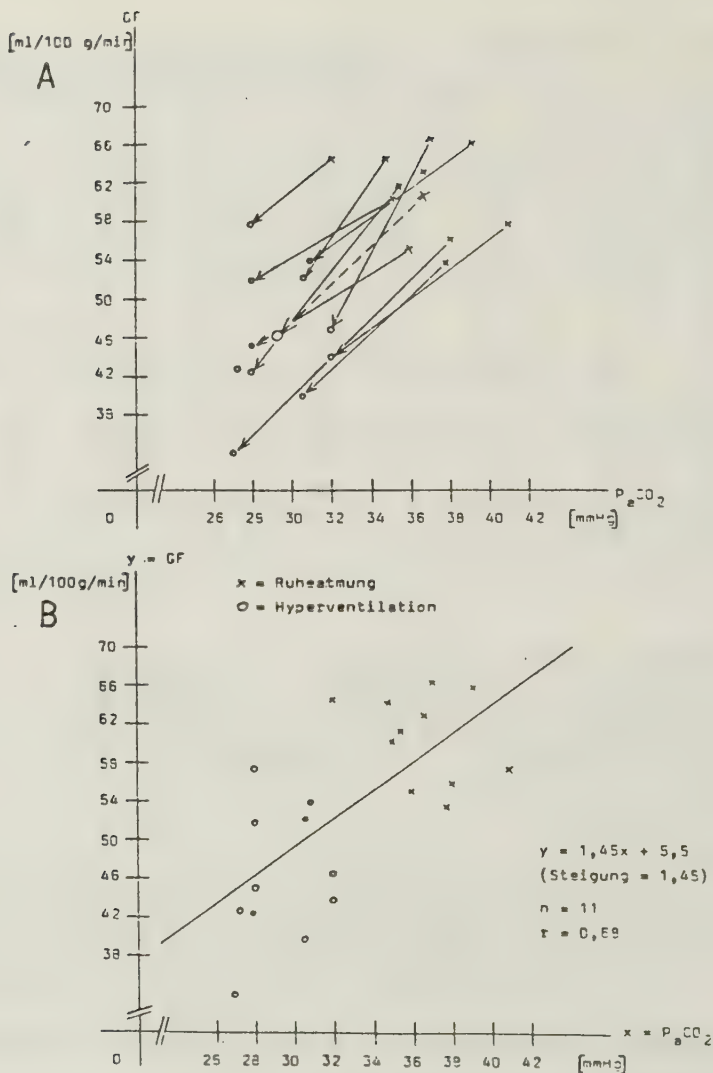


Abb. 16:

Abhängigkeit der Hirndurchblutung (Gesamtdurchblutung GF) vom arteriellen CO_2 -Partialdruck ($PaCO_2$). Das lineare Verhältnis ist in A durch die Einzel-Veränderungen in Pfeildarstellung und in B durch die Regressionsgerade wiedergegeben. Weitere Einzelheiten im Text.

In Abb. 16A sind die einzelnen Veränderungen zwischen Ruhe und Hyperventilation durch Pfeile wiedergegeben. Dabei wurde der P_aCO_2 auf der Abszisse in mmHg und der GF auf der Ordinate in ml/100g/min aufgetragen. Die GF-Werte bei Atmung in Ruhe wurden durch X, die GF-Werte bei Hyperventilation durch O wiedergegeben. Der gestrichelte Pfeil ($\rightarrow$) zeigt die mittlere Veränderung. Die Parallelität der Pfeile ist ein Maß für die Korrelation zwischen rCBF und P_aCO_2 .

Abb. 16B gibt die gleiche Verteilung der GF-Werte wie in A wieder. Das hier dargestellte lineare Verhältnis ergab einen Proportionalitätsfaktor von 1,45, der der Geradensteigung entsprach. Dies sagt aus, daß bei Steigung (Senkung) des arteriellen CO_2 -Partialdrucks um 1 mmHg der rCBF im Mittel um etwa 1,5 ml/100g/min zu - (ab-) nimmt. Die Korrelation ließ sich mit $r = 0,68$ berechnen. Während bei Ruheatmung der niedrigste GF-Wert mit 53,7 ml/100g/min gemessen wurde, lagen unter Hyperventilation 9 von 11 Werten darunter.

Die Zahl der Atemzüge (nur bei 8 der 11 Patienten gemessen) erhöhte sich im Schnitt signifikant ($p < 0,0005$) von 13,5 auf 25,0 pro Minute.

3.1.5.2. Einfluß des P_aCO_2 auf den rCBF im Bereich der Ruheatmung

Es stellte sich die Frage, ob generell eine P_aCO_2 -Korrektur der gemessenen Hirndurchblutungswerte erforderlich ist. Folgende zwei Untersuchungen sollen zur Beantwortung dieser Frage beitragen.

3.1.5.2.1. Normierung auf einen mittleren P_{aCO_2}

An 29 hirnnorganisch gesunden Patienten (aus dem in Kap.3.2.1. beschriebenen Normalkollektiv) wurden 36 rCBF-Messungen bei gleichzeitiger arterieller PCO_2 -Bestimmung durchgeführt. Dabei handelte es sich um 24 Männer und 5 Frauen mit einem mittleren Alter von 45,7 Jahren.

Eine Korrektur der Gesamtdurchblutungswerte der beiden oberen Schichten (GF) wurde in der Art durchgeführt, daß auf einen P_{aCO_2} -Wert von 38 mmHg normiert wurde. Dieser Wert entsprach annähernd dem Mittelwert von 37,6 mmHg aus den 36 P_{aCO_2} -Einzelmessungen. Der Umrechnungsfaktor, abgeleitet aus dem in Abb. 16B dargestellten Ergebnis, lautete

$$1 \text{ mmHg} \hat{=} 1,5 \text{ ml/100g/min}$$

Tab. 7 zeigt neben Alter und Geschlecht die Gesamtdurchblutung (GF) vor und nach Normierung auf 38 mmHg sowie den arteriellen PCO_2 einzel aufgelistet.

Die Mittelwerte der Gesamtdurchblutung blieben nahezu konstant bei 55 ml/100g/min, da auch der mittlere P_{aCO_2} fast unverändert blieb. Jedoch stieg die Standardabweichung (SD) von 8,1 auf 10,4 ml/100g/min leicht an. Diese stärkere Schwankung der Durchblutungswerte nach Korrektur drückte sich auch in einer etwas größeren Streubreite aus.

3.1.5.2.2. Einengung der Grenzen des "normalen" P_{aCO_2}

An dem eben beschriebenen Kollektiv (Tab. 7) wurden nun die als "normal" zulässigen Grenzen des P_{aCO_2} (Normokapniebereich) schrittweise in 4 Stufen, um den mittleren P_{aCO_2} von 37,6 mmHg herum, eingengt, worauf zwangsläufig die Zahl der zulässigen Einzelmessungen der Gesamtdurchblutung (GF) stufenweise abnahm.

Nr.	Name	m/w	Alter	GF (gemessen)	P _a CO ₂	GF (normiert)
251	W.F.	m	41	52,5	40	49,5
264	P.M.	w	35	62,9	37	64,4
299	H.P.	w	62	60,0	35	64,5
301	S.M.	w	67	47,5	41	43,0
318	V.T.	m	63	61,5	35	66,0
320	W.R.	m	53	53,7	38	53,7
324	R.K.	m	72	59,0	34	65,0
330	R.P.	m	56	66,0	39	63,5
336	G.H.	m	56	64,3	35	68,8
348	S.K.	m	46	44,6	39	43,1
352	S.P.	m	19	57,5	41	53,0
371	M.F.	m	48	66,5	37	68,0
381	E.J.	m	55	55,9	38	55,9
387	F.H.	w	43	55,1	36	58,1
391	H.P.	m	36	60,5	35	65,0
394	W.E.	w	46	58,8	33	66,3
399	A.F.	m	35	64,5	32	73,5
407	M.J.	m	47	55,3	35	59,8
427	K.W.	m	49	61,7	40	58,7
				70,6	38	70,6
429	K.F.	m	43	42,8	42	36,8
				43,5	38	43,5
436	Z.A.	m	53	58,2	39	56,7
				56,2	35	60,7
449	L.H.	m	38	39,7	37	41,2
				42,2	39	40,7
460	K.T.	m	40	51,8	40	48,8
				48,0	41	43,5
466	R.F.	m	36	48,1	38	48,1
				49,8	40	46,8
476	D.O.	m	37	53,4	36	56,4
				55,8	36	58,8
523	P.K.	m	28	45,8	40	42,8
527	A.L.	m	36	67,0	37	68,5
530	M.O.	m	40	61,3	38	61,3
532	H.G.	m	46	44,8	41	40,3
Mittelwerte			45,7	55,2	37,6	55,7
± SD			± 11,8	± 8,1	± 2,5	± 10,4
Streubreiten [Min / Max]			[39,7 / 70,6]		[36,8 / 73,5]	

Tab. 7:

Darstellung der Einzelmessungen der Gesamtdurchblutung (GF) der beiden oberen Schichten vor und nach P_aCO₂-Korrektur (normiert auf 38 mmHg) sowie der P_aCO₂-Einzelwerte. Unten sind Mittelwert und SD sowie Streubreite der mittleren Gesamtdurchblutung vor und nach Korrektur angegeben (2. und 4. Spalte).

Aus Tab. 8 sind die Intervallgrenzen des P_{aCO_2} , die Anzahl der jeweils enthaltenen Einzelmessungen sowie die daraus resultierenden mittleren Gesamtdurchblutungen ($\overline{GF} \pm SD$) für die 4 Stufen (I - IV) ersichtlich. Lagen bei einer zulässigen Streubreite des P_{aCO_2} von 15 % um den Mittelwert noch alle 36 Einzelmessungen (= 100 %) im Intervall (Stufe I), so sank dieser Anteil auf 10 Einzelwerte bei 2 % Streubreite (Stufe IV). So ergaben sich für jedes Intervall, entsprechend der Anzahl der darin enthaltenen Einzelwerte, neue mittlere Gesamtdurchblutungswerte ($\overline{GF}$), die weitgehend konstant blieben. Lediglich die Standardabweichungen nahmen nicht ab, entsprechend der Einengung des P_{aCO_2} , sondern leicht zu.

Sowohl die P_{aCO_2} -Normierung der Durchblutungswerte als auch die Einengung des zulässigen Normokapniebereichs führten zu keiner geringeren Streuung der rCBF-Werte.

	P_{aCO_2} -%-Intervall	Anzahl	$\overline{GF} \pm SD_{GF}$
I	$\overline{P_{aCO_2}} + 15\% = [32,0/43,2]$	$n = 36 = 100\%$	$55,2 \pm 8,1$
II	$\overline{P_{aCO_2}} + 10\% = [33,8/41,4]$	$n = 34 = 94\%$	$54,8 \pm 8,1$
III	$\overline{P_{aCO_2}} + 5\% = [35,7/39,5]$	$n = 17 = 47\%$	$55,6 \pm 9,5$
IV	$\overline{P_{aCO_2}} + 2\% = [36,8/38,4]$	$n = 10 = 28\%$	$56,9 \pm 10,5$

Tab. 8:

Bestimmung des mittleren $\overline{GF}$ ($\overline{GF}$) und seiner Standardabweichung (SD_{GF}) bei Intervallschachtelung des P_{aCO_2} um den mittleren $\overline{P_{aCO_2}}$ von 37,6 mmHg bei 36 Messungen an 29 hirnonorganisch gesunden Patienten. Die mittlere Spalte gibt die Anzahl der Messungen an, die im jeweiligen %-Intervall enthalten ist. Weitere Einzelheiten im Text.

3.1.6. Abhängigkeit der Hirndurchblutung von Alter und Geschlecht

3.1.6.1. Alter

An 35 hirnorganisch gesunden Patienten (Tab. 9) wurde die Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Alter der Patienten untersucht. Das mittlere Alter lag bei $43,6 \pm 12,5$ Jahren mit einer Streuung zwischen 19 und 72 Jahren. Das Ergebnis ist in Abb. 17 graphisch dargestellt.

Auf der Abszisse wurde das Alter in Jahren und auf der Ordinate die Gesamtdurchblutung aus Schicht 2 und 3 (GF) aufgetragen. Es zeigte sich eine leichte Senkung der mittleren Hirndurchblutung bei steigendem Alter. Eine deutliche Korrelation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($r = 0,12$).

3.1.6.2. Geschlecht

Die geschlechtliche Differenzierung wurde sowohl für das Alter als auch für die mittlere Gesamtdurchblutung der beiden oberen Schichten (GF) an den gleichen 35 Normalpatienten (Kap. 3.2.1.) durchgeführt. Es handelte sich dabei um 9 Frauen und 26 Männer.

Abb. 18A zeigt, daß das mittlere Alter der Männer und Frauen fast identisch war. Entsprechend ähnlich verhielten sich die Streubreiten: die Männer schwankten zwischen 19 und 72 Jahren und die Frauen zwischen 19 und 67 Jahren.

Entsprechend Abb. 18B gab es keinen geschlechtsabhängigen Unterschied in der Hirndurchblutung. Bei einer mittleren Gesamtdurchblutung von $58 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ wiesen die Frauen lediglich eine geringfügig niedrigere Streuung ($SD = 5,6 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$) auf, als die Männer ($SD = 6,7 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$).

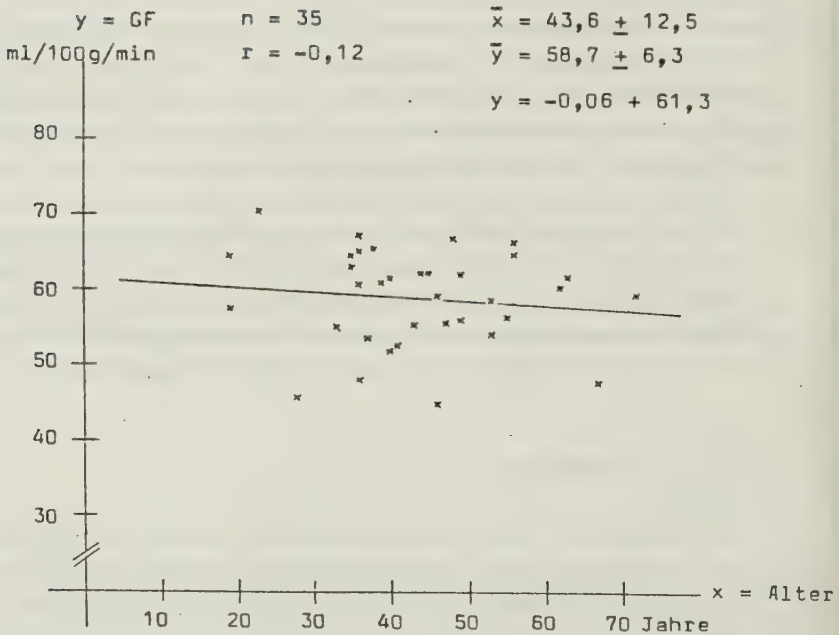


Abb. 17:

Abhängigkeit der Gesamtdurchblutung (GF) vom Alter aus 35 hirnnorganisch gesunden Patienten. Dabei sind mittleres Alter ($\bar{x}$), mittlere GF ($\bar{y}$), Korrelationskoeffizient r und Regressionsgerade y angegeben.

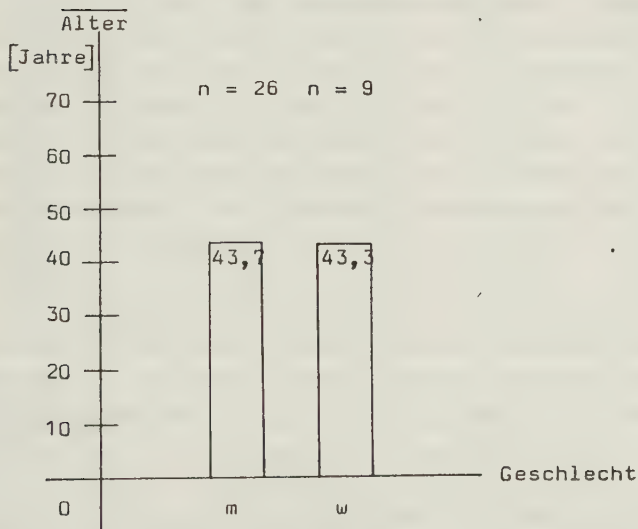
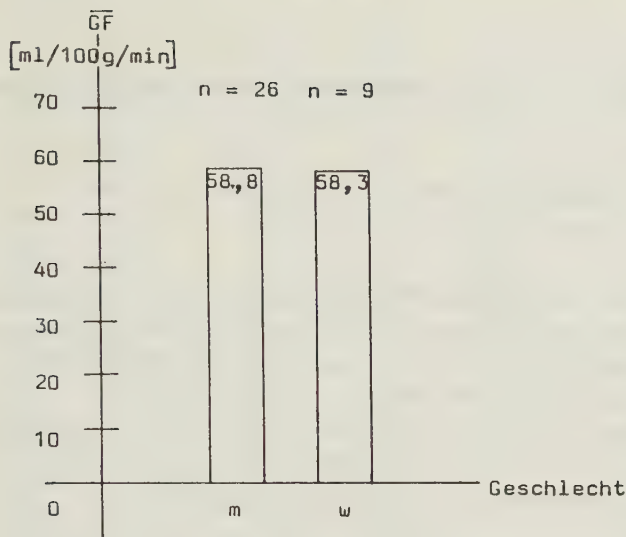


Abb. 18:

- A) Vergleich der zerebralen Gesamtdurchblutung (GF) zwischen Männern (m) und Frauen (w).
- B) Vergleich des Alters bei Mann (m) und Frau (w) im ausgewählten Normalkollektiv (Kap. 3.2.).

3.2. Erstellung von Normalwerten unter Ruhebedingungen

3.2.1. Auswahlkriterien und Beschreibung eines Normalkollektivs

Im Rahmen der Erstellung eines sogenannten Normalkollektivs wurde über den Zeitraum von anderthalb Jahren (1982/83) an 35 Patienten (Tab. 9) die quantitative regionale Hirndurchblutungsmessung (rCBF-Messung) mit der dSPECT unter Ruhebedingungen, wie oben beschrieben (Kap. 2.2.), durchgeführt. Dieses Normalkollektiv stellt die Basis für weitere klinische Untersuchungen als Kontrollgruppe dar.

Bei all diesen sog. Normalpatienten wurde ein klinisch-inter-nistischer Untersuchungsbefund mit EKG, Thoraxaufnahme, Blutdruckmessung und üblichen Laboruntersuchungen erhoben. Daran schloß sich eine klinisch-neurologische Untersuchung an. Zur weiteren Abklärung zerebrovaskulärer Erkrankungen wurde die quantitative Messung der regionalen Hirndurchblutung durchgeführt. In den meisten Fällen wurden abschließend hirnferne Nervendefekte diagnostiziert. Eine hirnorganische Erkrankung konnte bei allen 35 Patienten ausgeschlossen werden.

Das beschriebene Normalkollektiv bestand aus 9 Frauen und 26 Männern. Das gemeinsame Durchschnittsalter lag bei 43,6 Jahren (SD = 12,3 Jahre) mit einer Streuung zwischen 19 und 72 Jahren.

Auf den Bildern der Abb. 19 ist ein Beispiel für die Durchblutung eines hirnorganisch gesunden Patienten (Normalpatient) wiedergegeben. Da es sich bei der quantitativen Messung der Hirndurchblutung um eine rein funktionelle, bildunterstützte Wiedergabe handelt, sind zum Vergleich die morphologischen Korrelate gegenübergestellt. Es handelt sich dabei

Nr.	Name	m/w	Alter	P _a CO ₂	AZ	rCBF (GF) (Schicht 2+3)
17	V.A.	m	44			62,0
79	K.G.	m	39		15	60,8
93	O.G.	m	23		11	70,3
130	A.I.	m	38		19	65,2
136	S.M.	w	19		14	64,4
148	G.D.	m	45		15	62,0
149	R.M.	w	33		10	54,9
251	W.E.	m	41	40	23	52,5
264	P.M.	w	35	37		62,9
272	G.L.	w	49			55,8
299	H.R.	w	62	35		60,0
301	S.M.	w	67	41		47,5
318	V.T.	m	63	35	18	61,5
320	W.R.	m	53	38	10	53,7
324	R.K.	m	72	34	10	59,0
330	R.P.	m	56	39		66,0
332	S.E.	w	36			64,9
336	G.H.	m	56	35		64,3
352	S.P.	m	19	41	16	57,5
371	M.H.	m	48	37	9	66,5
381	E.J.	m	55	38	9	55,9
387	F.H.	w	43	36	20	55,1
391	H.P.	m	36	35	20	60,5
394	W.E.	w	46	33	12	58,8
399	A.F.	m	35	32	15	64,5
407	M.J.	m	47	35	9	55,3
427	K.W.	m	49	40	10	61,7
436	Z.A.	m	53	39	10	58,2
460	K.T.	m	40	40	9	51,8
466	R.F.	m	36	38	8	48,1
476	D.P.	m	37	36	15	53,4
523	P.K.	m	28	40	17	45,8
527	A.L.	m	36	37	17	67,0
530	M.O.	m	40	38	10	61,3
532	H.G.	m	46	41	16	44,8

Tab. 9:

Auflistung aller hirnnorganisch gesunder Patienten, die ausschließlich unter Ruhebedingungen untersucht wurden. Angegeben sind Alter, Geschlecht, arterieller CO₂-Partialdruck (P_aCO₂), Atemzugzahl/min (AZ) und mittlere zerebrale Gesamtdurchblutung der beiden oberen Schichten (GF), gemessen in ml/100g/min.

um die Sektionspräparate einer vor dem Tod hirnorganisch gesunden Person. Die Sektionsquerschnitte liegen in etwa gleichen Abständen über der orbito-meatalen Linie (OM-Linie) wie die entsprechenden Flußkarten, also 2, 6 und 10 cm über der OM-Linie.

Auffallend bei den meisten Flußkarten in Schicht 1 ist der frontal liegende schwarze Bezirk, der dem ausgeblendeten Nasen-Rachen-Raum entspricht. Im hinteren Teil ist in der Regel die Kontur des Kleinhirns zu erkennen. In manchen Flußkarten lassen sich die unteren Temporalpole von den Felsenbeinpyramiden abgrenzen.

In Schicht 2 sind die stärker durchbluteten Areale zu erkennen, die lagemäßig etwa dem Okzipitalhirn, den beiden Insulargebieten einschließlich der sylvischen Fissur sowie dem Rindengebiet des Sulcus sagittalis frontalis entsprechen. Eine ringförmige graue Hirnrinde ist in der Regel nur schwer auszumachen. Auch lassen sich im Zentrum liegende Strukturen wie Seitenventrikel und Basalganglien nicht erkennen.

Je nach Lage und Größe des Kopfes zeigt Schicht 3 ein ähnliches Bild wie die mittlere Schicht oder ein Bild einer relativ gleichmäßigen Durchblutungsverteilung. Letzteres kann daher rühren, daß in dieser obersten Schicht der kraniale Kortex tangential getroffen ist. Schädelkalotte und Kopfschwarte sind in allen drei Schichten als sehr niedrig durchbluteter (blauer) Ring zu erkennen, wobei auffällt, daß dieser in der obersten Schicht deutlich breiter auftritt. Dieser Befund ließe sich ebenfalls mit dem schrägen Schnitt durch die eben genannten Strukturen erklären.

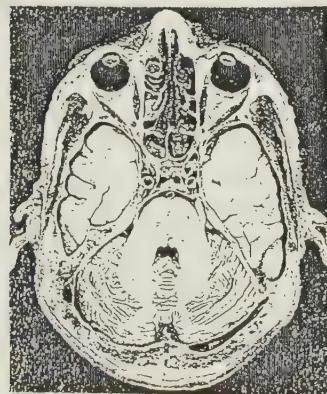
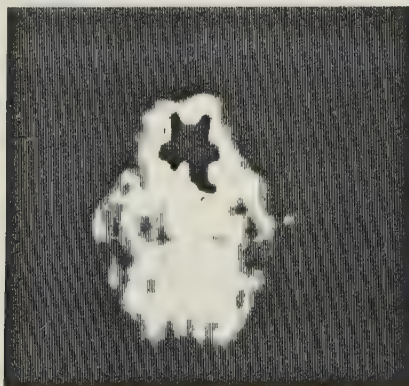
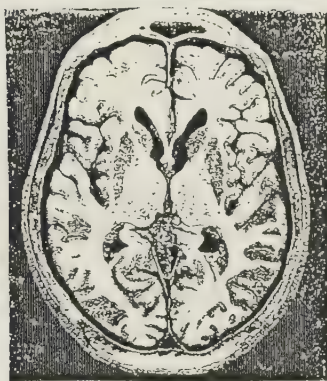
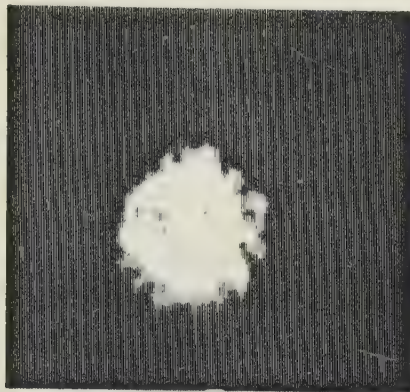


Abb. 19:

Gegenüberstellung von Funktionsbildern (Durchblutungsbilder), links, und morphologischen Bildern (Sektionspräparat), rechts, von Gehirnquerschnitten in jeweils entsprechender Höhe. Die Sektionsbilder entstammen: J.G. Koritke and H. Sick. Atlas of Sectional Human Anatomy, Vol 1. Urban and Schwarzenberg Baltimore Munich 1983.

3.2.2. Mittlere Hirndurchblutungswerte und Rechts-zu-links-Quotienten von ROIs, Hemisphären und Schichten

Bei der Erstellung von Normalwerten wurde zwischen absoluten Durchblutungswerten und Rechts-zu-links- (R/L-) Quotienten unterschieden. Abb. 20 gibt die mittleren zerebralen Durchblutungswerte und die einfachen Standardabweichungen (SDs) in ml/100g/min wieder. Nicht nur die Mittelwerte der Zwölftelschichten, sondern auch die der Hemisphären (linke/rechte Seite) und der gesamten Schichten (1, 2 und 3) wurden aus den jeweiligen 35 Einzelwerten berechnet.

In der Schicht 1 traten, sichtbar an der SD, die größten Schwankungen der Einzelwerte auf. Schicht 2 und 3 verhielten sich in der Verteilung der mittleren rCBF-Werte entsprechend, jedoch lagen die Hirndurchblutungswerte der Schicht 3 im Mittel 5 ml/100g/min niedriger. Die mittlere Gesamtdurchblutung des Großhirns (GF), bestehend aus Schicht 2 und 3, konnte mit 58,7 ($\pm$ 6,3) ml/100g/min bestimmt werden. Die Differenz zwischen linker und rechter Hemisphäre war in allen 3 Schichten minimal und lag bei 0,6 bis 0,9 ml/100g/min.

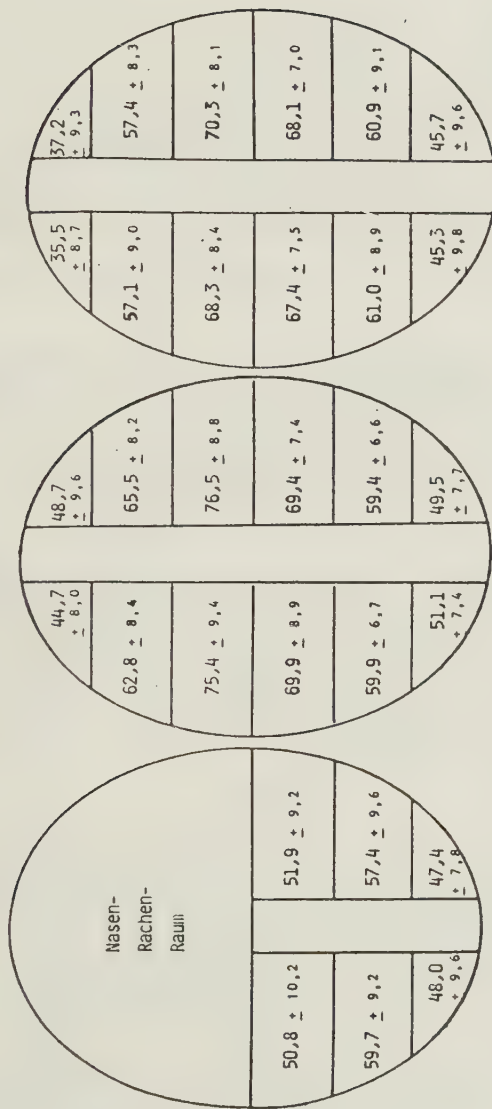
Abb. 21 zeigt die mittleren R/L-Quotienten der einzelnen Zwölftelschichten (ZSQ) als auch die der Hemisphären (HSQ) von Schicht 1, 2 und 3, jeweils erstellt aus 35 Einzelquotienten. Die R/L-Quotienten der beiden oberen Schichten zeigten wiederum ein analoges Verteilungsmuster. Lediglich im frontalen Bereich wich der Quotient signifikant von 1,00 nach oben ab, was einer leichten rechtsseitigen Mehrdurchblutung in diesem Bereich entspricht. Umgekehrt verhielt es sich im Okzipitalbereich der Schicht 2. Die R/L-Quotienten der Hemisphären lagen in den Schichten 2 und 3 bei $1,02 \pm 0,07$.

Abb 20:

Schicht 1

Schicht 2

Schicht 3



linke Seite: rechte Seite: linke Seite: rechte Seite:

52,9 ± 8,3 52,3 ± 7,4 60,7 ± 7,3 61,4 ± 6,3 55,8 ± 7,3 56,7 ± 7,5

Schicht 1:

52,6 ± 7,5

Schicht 2:

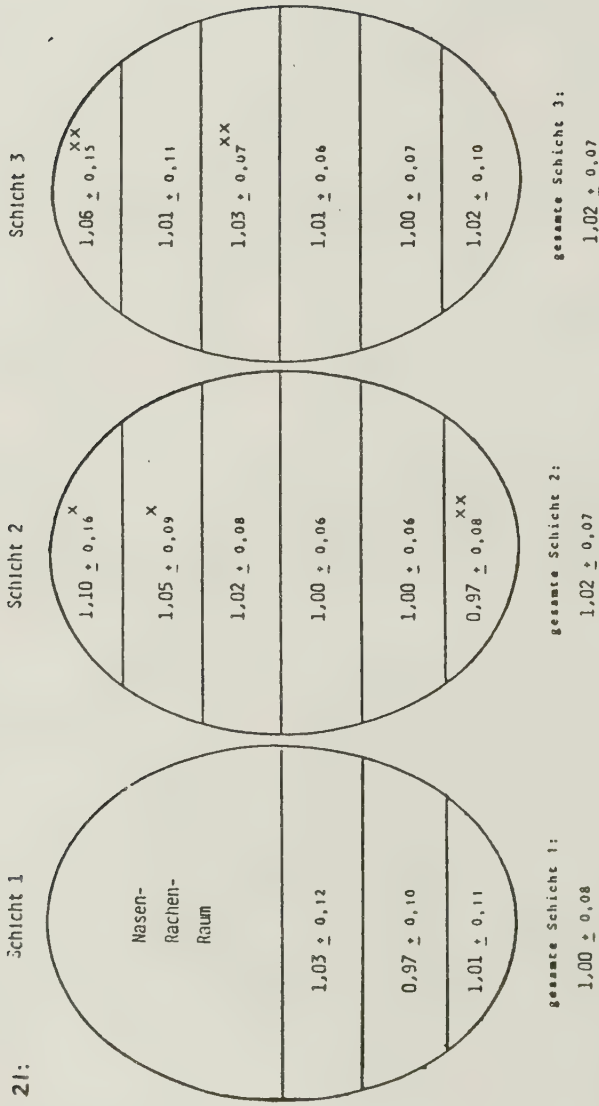
61,1 ± 6,5

Schicht 3:

56,3 ± 7,1

Schicht 2 und 3: 58,7 ± 6,3

Abb 21:



x : $p < 0,0025$

xx : $p < 0,01$

(gepaarter Student-t-Test)

3.2.3. Abgrenzung der Normalwerte zu pathologischen Werten

Es mußte nun noch ein Kriterium dafür gesetzt werden, welche rCBF-Werte noch als normal, also als gesund und welche schon als "unter der Norm" und damit als pathologisch anzusehen sind. Hindurchblutungswerte "über der Norm", also zu hohe Werte wurden bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen nicht als pathologisch betrachtet. Die Grenze zum pathologischen Bereich wurde mit

Mittelwert minus zweifacher Standardabweichung, $\bar{x} - 2 \text{ SD}$

festgelegt. Die Grenzwertbildung wurde, ausgehend von den rCBF-Werten des Normalkollektivs für jede einzelne ZS, Hemisphäre und Schicht durchgeführt. Die Grenzwerte sind der Abb. 22 zu entnehmen. So lag z. B. der niedrigste, gerade noch als gesund anzusehende rCBF-Wert der gesamten Schicht 2 bei 48,1 ml/100g/min.

Auf die gleiche Weise wie bei den rCBF-Werten ließen sich auch die Grenzwerte zum pathologischen Bereich bei den R/L-Quotienten bilden (Abb. 23). Jedoch interessierten hierbei, da es sich um Quotienten handelte, die oberen und unteren Grenzwerte. Sie ergaben sich nach der Formel

$$\bar{x} \pm 2 \text{ SD}$$

So waren z.B. alle R/L-Quotienten der gesamten Hemisphären der Schichten 2 und 3, die niedriger als 0,88 oder höher als 1,14 lagen, als pathologisch zu bewerten. Lagen sie niedriger als 0,88, so war die rechte Hemisphäre betroffen, lagen sie über 1,14, so die linke.

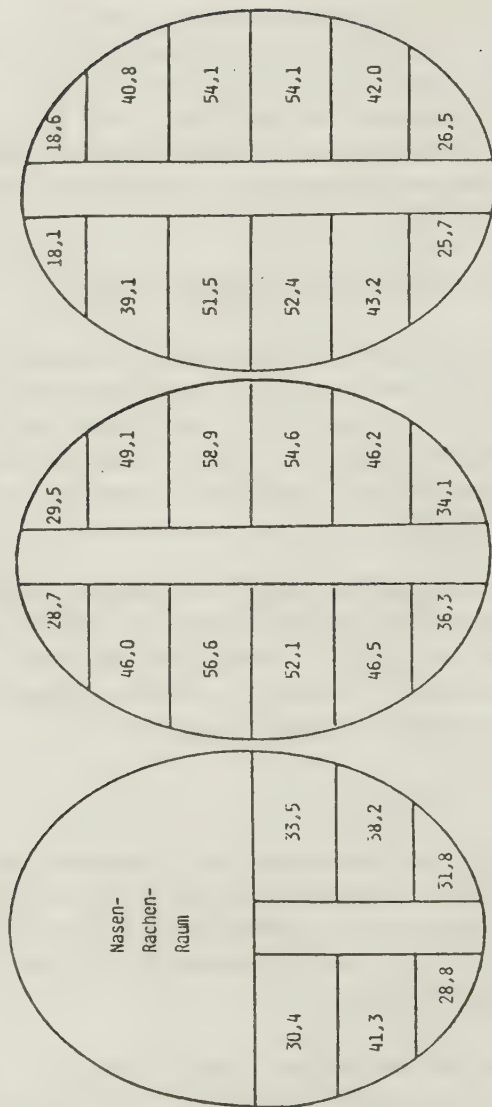
Mittels dieser beiden Wertetafeln (Abb. 22 und 23) kann bei jedem Patienten eine lokale intrakranielle Minderdurchblutung individuell, im direkten Vergleich der einzelnen ZSF, ZSQ, HSF, HSQ und GSF bestimmt werden.

Ab b 22:

Schicht 1

Schicht 2

Schicht 3



linke Seite: rechte Seite:

linke Seite: rechte Seite:

linke Seite: rechte Seite:

Schicht 1:

Schicht 2:

Schicht 3:

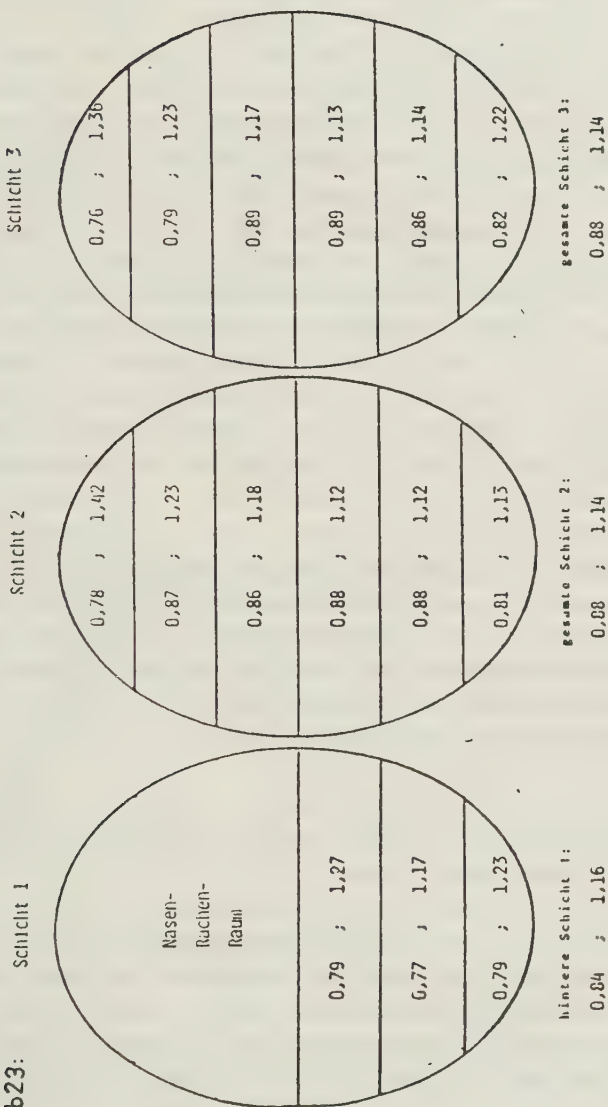
37,6

48,1

42,1

Schicht 2 und 3: 46,1

Abb23:



3.3. Erstellung von Normalwerten zur Prüfung der zerebralen Reservekapazität mit Azetazolamid

Unter Ruhebedingungen ist die Hirndurchblutung aufgrund verschiedener autoregulativer Mechanismen in engen Grenzen konstant (56). Es ist jedoch bekannt, daß auch unter physiologischen Bedingungen eine erhebliche Steigerung der Hirndurchblutung erreicht werden kann, z.B. durch Erhöhung des P_{aCO_2} . Als zugrundeliegender Wirkungsmechanismus wird hier ein Abfall des pH-Werts angenommen. Einen ähnlichen Effekt auf den rCBF fanden verschiedene Untersucher nach Gabe des Carboanhydrase-Inhibitors Azetazolamid* (14,18,64, 105,109, 111). Auch hierfür wird nach experimentellen Untersuchungen von HEUSER et al. (36) ein durch Abfall des intrazerebralen pH-Wertes angenommen. Dieser durch Hypercapnie oder Azetazolamid-Gabe induzierter Anstieg der Hirndurchblutung kann nun andererseits genutzt werden, um die Steigerungsfähigkeit des rCBF zu prüfen, wofür in der vorliegenden Arbeit der Ausdruck der "zerebralen Reservekapazität" der Hirndurchblutung gebraucht wird. Um Ausgangswerte für eine Beeinträchtigung der Reservekapazität unter verschiedenen zerebralen Ischämie-Bedingungen zu erhalten, war es zunächst notwendig, die Azetazolamid-Reaktion auf die Hirndurchblutung bei Hirngesunden zu untersuchen.

3.3.1. Zeitlicher Verlauf der Hirndurchblutungsänderungen durch Azetazolamid

Entsprechend den Ergebnissen von HAUGE et al. (29) wurde zunächst eine zeitliche Verlaufskurve der zerebralen Durchblutungserhöhung aufgestellt. Bei diesen wie auch bei allen nachfolgenden Untersuchungen wurde jeweils 1 g Azetazolamid in Bolusform i.v. verabreicht.

*: DIAMOX, Cyanamid-Novalis

An 6 hirnorganisch gesunden männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 37,3 Jahren (SD = 5,1 Jahre) wurde der rCBF zunächst unter üblichen Bedingungen (Kap. 2.2.) nach dem DSPECT-Verfahren bestimmt. Dreißig Minuten später erhielten sie 1 g Azetazolamid. Fünf Minuten nach dieser Injektion wurde jeder Patient ein zweites und 30 bis 180 Minuten später ein drittes Mal unter exakt gleichen Bedingungen wie zuvor untersucht.

Wie Abb. 24 veranschaulicht, zeigte die Hirndurchblutung der Schicht 2 einen raschen und signifikanten ($p < 0,0005$) Anstieg der nach 5 Minuten bei 20 bis knapp 40 % lag. Im

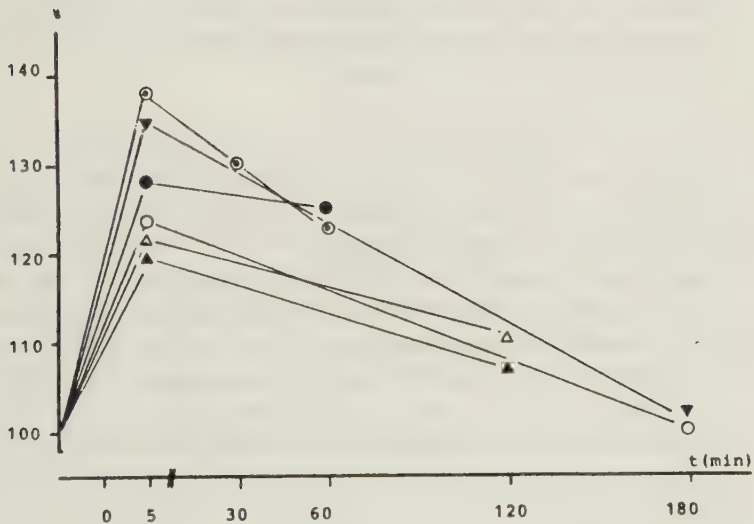


Abb. 24:

Zeitliche Änderung der Hirndurchblutung in % der Ruhedurchblutung nach einmaliger Gabe von 1 g Azetazolamid.

weiteren Verlauf (nach 30 Minuten und später) sank der rCBF wieder langsam ab, nach 1 bis 2 Stunden auf die Hälfte der anfänglichen Erhöhung, und nach 3 Stunden erreichte er wieder weitgehend den Ausgangswert.

3.3.2. Normalwerte mit Azetazolamid

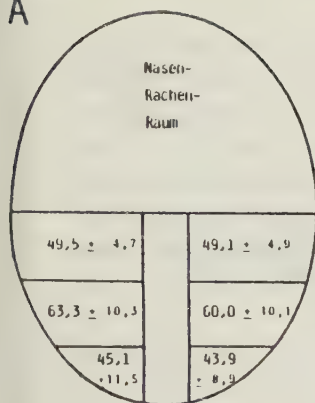
Wie oben erwähnt wurde ein neues, zweites Normalkollektiv erstellt. Dazu wurde an 15 männlichen, hirneingewachsenen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 37,8 Jahren ($SD = 8,8$ Jahre) die quantitative rCBF-Messung unter üblichen Bedingungen (Kap.2.2) mit der dSPECT zweimal im Abstand von 45 Minuten durchgeführt, wobei auf Einhaltung exakt gleicher Untersuchungsbedingungen geachtet wurde. Fünfzehn Minuten vor der zweiten dSPECT-Untersuchung wurde einmalig 1 g Azetazolamid i.v. verabreicht.

Die rCBF-Ergebnisse für alle 3 Schichten (GSF), für die Hemisphären (HSF) als auch für alle Zwölftelschichten (ZSF) sind in Abb. 25 wiedergegeben, in A vor und in B nach Injektion von Azetazolamid. Sämtliche Mittelwerte sind mit einfacher Standardabweichung (SD) in $ml/100g/min$ angegeben und errechneten sich jeweils aus 15 Einzelmessungen. Somit stieg die mittlere Gesamtdurchblutung von Schicht 2 und 3 zusammen signifikant ($p < 0,0005$) um 25 % (entspricht $15 ml/100g/min$) an. Analog verhielten sich die Ergebnisse in den einzelnen ROIs. Insgesamt wurde unter Azetazolamid die Durchblutung in Schicht 3 um etwa 5 % stärker angehoben als in Schicht 2.

Legende zu Abb. 25:

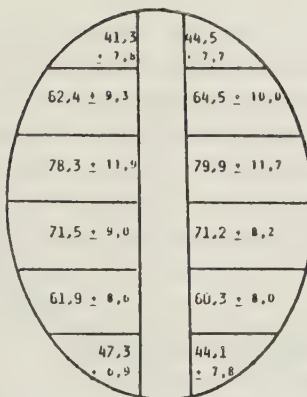
Mittelwerte und Standardabweichungen der rCBF für sämtliche ROIs, Hemisphären und Schichten, oben in Ruhe, also vor und unten 30 Minuten nach Azetazolamidapplikation.

A



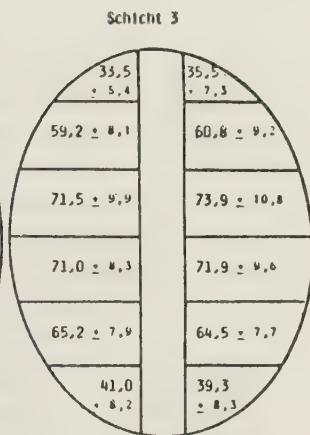
linke Seite: rechte Seite:
52,3 ± 7,2 50,9 ± 5,9

Schicht 1:
51,6 ± 6,1



linke Seite: rechte Seite:
60,5 ± 7,8 60,7 ± 8,0

Schicht 2:
60,5 ± 7,9



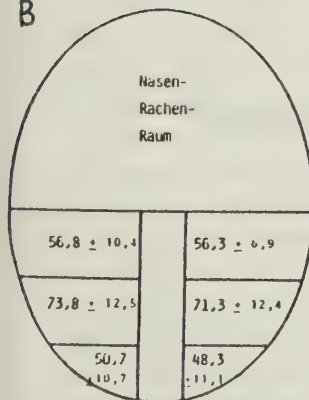
linke Seite: rechte Seite:
57,0 ± 6,5 57,7 ± 7,5

Schicht 3:
57,6 ± 7,0

Schicht 2 und 3: 59,1 ± 6,9

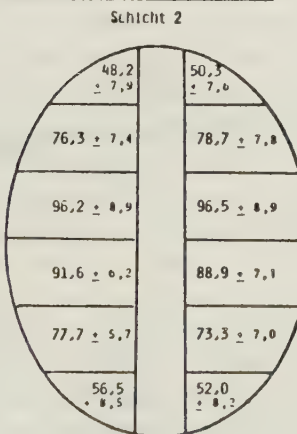
nach Acetazolamid

B



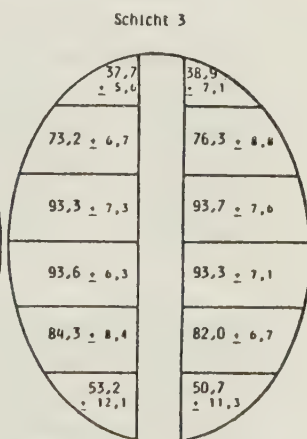
linke Seite: rechte Seite:
60,0 ± 8,2 59,1 ± 7,1

Schicht 1:
60,3 ± 7,1



linke Seite: rechte Seite:
74,4 ± 4,1 73,5 ± 5,9

Schicht 2:
74,1 ± 4,3



linke Seite: rechte Seite:
72,7 ± 3,9 72,1 ± 4,5

Schicht 3:
72,5 ± 3,9

Schicht 2 und 3: 73,3 ± 3,8

rCBF [ml/100g/min]

Schicht 2

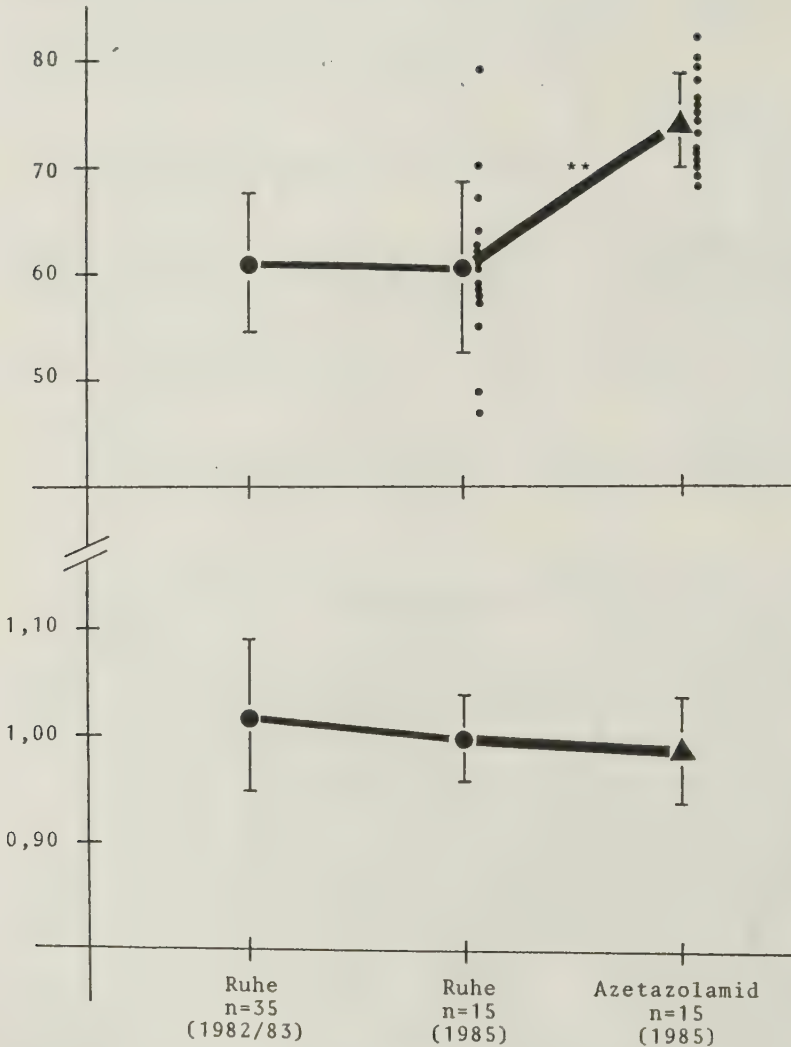


Abb. 26:

Oben: Mittlere rCBF-Werte (und einfache SD) der Schicht 2 des ersten und zweiten Normalkollektivs unter Ruhebedingungen (●) sowie des zweiten Normalkollektivs nach Ausschöpfung der Reservekapazität mit Azetazolamid (▲).

**: Signifikanter Anstieg ($P < 0,0005$) des rCBF um 24 %.

Unten: Aus dem gleichen Kollektiv mittlere Rechts-zu-links-(R/L-) Quotienten (und einfache SD) der beiden Hemisphären der Schicht 2.

Ein Vergleich der rCBF-Ergebnisse (GSF in Schicht 2) in Ruhe zwischen dem 35 Normalpatienten umfassenden Normalkollektiv von 1982/83 und dem 15 Normalpatienten umfassenden Kollektiv von 1985 (vor Azetazolamidverabreichung), wie Abb. 26A zeigt, ergab keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die SD nahm gegenüber dem größeren Kollektiv geringfügig zu. Nach Azetazolamidapplikation streuten die GSF-Werte der Schicht 2 jedoch weniger als unter Ruhebedingungen.

Ebenfalls wurden für alle ROIs und Schichten die R/L-Quotienten des früheren mit dem neuen Kollektiv vor und nach Azetazolamidverabreichung verglichen. Dabei zeigten nahezu keine Unterschiede in den Mittelwerten, lediglich die Streuung der Einzelwerte nahm in den neueren Kollektiven geringfügig ab. Dieses Ergebnis ist, für die Gesamtdurchblutung CBF Schicht 2, in Abb. 26B veranschaulicht.

Die rCBF-Erhöhrungen unter Azetazolamid fielen, wie Abb. 27 verdeutlicht, im Einzelfall jeweils sehr unterschiedlich aus. So streuten die Durchblutungs-Erhöhrungen der rechten bzw. linken Hemisphäre der Schicht 2 zwischen 6 und 52 % bzw. 1 und 48 %; analog verhielten sich die rCBF-Änderungen der Schicht 3. Die mittlere Erhöhrung lag, wie schon aus der Differenz der entsprechenden Absolutwerte (Abb. 25A und B) zu erkennen, in Schicht 2 bei 23 % und in Schicht 3 bei 28 %, jedoch diesmal aus den 15 einzeln gemessenen Erhöhrungen berechnet. Die Standardabweichungen (in Abb. 27 eingezeichnet) fielen entsprechend hoch aus.

Abb. 28 veranschaulicht graphisch den Zusammenhang zwischen der Ruhedurchblutung (rCBF) und der jeweils zugehörigen Durchblutungserhöhrung (Δ rCBF). Hierfür wurden die Hemisphärendurchblutungen (HSF) der beiden oberen Schichten (2 und 3) verwendet. Auf der Abszisse ist der rCBF in Ruhe und auf der Ordinate die Erhöhrung des rCBF in ml/100g/min dargestellt. Die Korrelation war mit $r = 0,81$ gut.

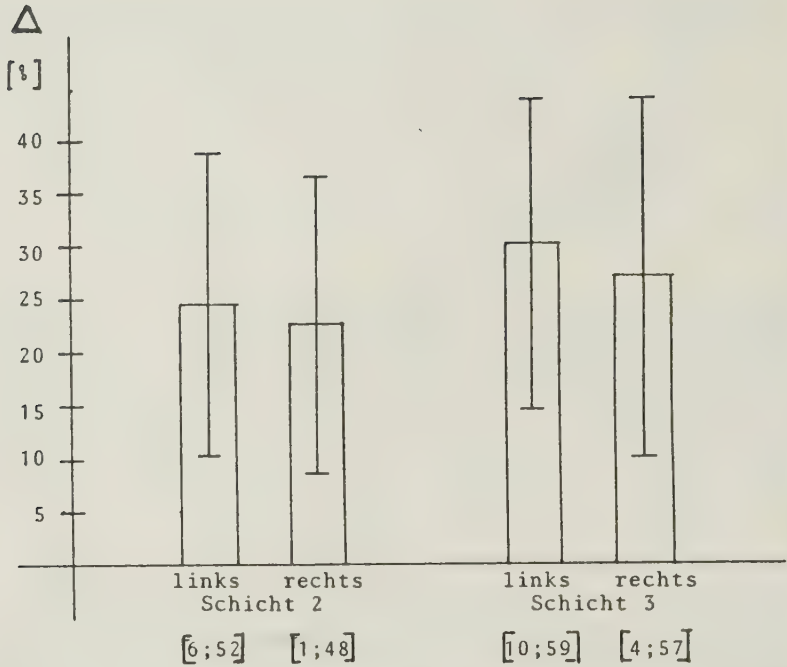


Abb.27:

Mittlere rCBF-Steigerungen (Δ) der Hemisphären der Schichten 2 und 3 in % ihrer Ruhedurchblutungswerte, 15 Minuten nach Verabreichung von Azetazolamid, einschließlich einfacher Standardabweichungen (SD). Unten sind die zugehörigen prozentualen Streubreiten angegeben.

$\Delta rCBF$ (ΔHSF) nach Azetazolamid

Schicht 2 und 3

[ml/100g/min]

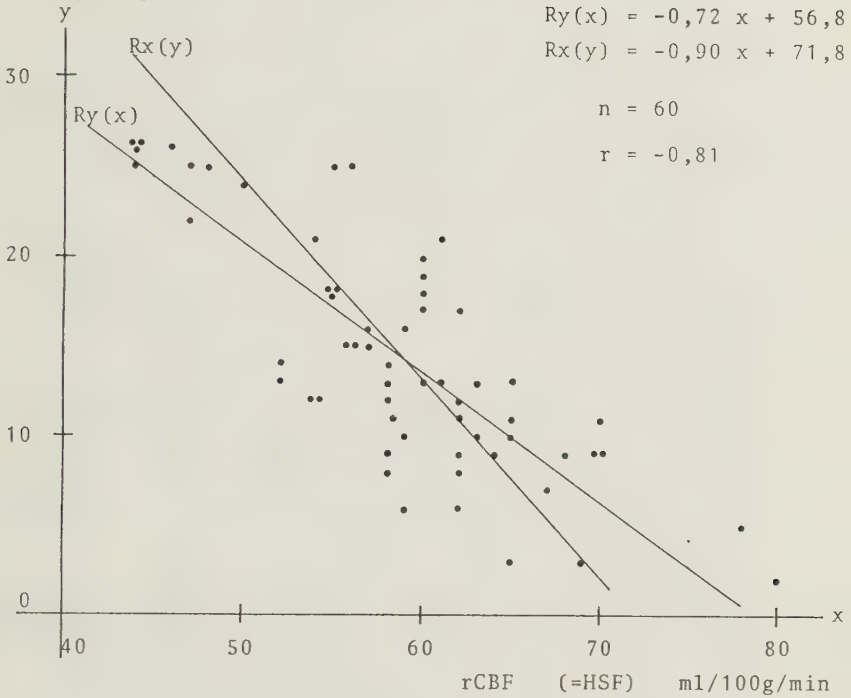


Abb. 28:

Abhängigkeit der zerebralen Durchblutungsänderung ($\Delta rCBF$) nach Azetazolamid-Gabe von der Ruhedurchblutung (rCBF), jeweils pro Hemisphäre in ml/100g/min gemessen. Ferner sind Anzahl n der einzelnen Hemisphären, Korrelationskoeffizient r sowie die beiden Regressionsgeraden $Ry(x)$ und $Rx(y)$ angegeben.

Da die durch Azetazolamid erhöhten absoluten rCBF-Werte nur einer relativ geringen Streuung unterlagen (Abb. 26A, rechte Seite) eignete sich dieser Parameter gut für weitere klinische Untersuchungen. Hierzu wurde eine neue (zweite) Normaltafel (erste Normaltafel in Abb. 22) für erhöhte Durchblutungswerte (nach Ausschöpfung der Reservekapazität) 15 Minuten nach i.v.-Injektion von 1 g Azetazolamid wie folgt aufgestellt:

Mittelwert minus zweifacher Standardabweichung: $\bar{x} - 2 \text{ SD}$

Die somit erhaltenen neuen unteren Normgrenzen sind für alle ROIs, Hemisphären und Schichten in Abb. 29 zusammengestellt.

Bei jeder Untersuchung in Ruhe wie auch unter Azetazolamid wurde der arterielle PCO_2 mitbestimmt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Der mittleren P_{aCO_2} lag sowohl bei der Ruhedurchblutung als auch nach Ausschöpfung der Reservekapazität unverändert bei 36 mmHg.

Komplikationen nach Azetazolamid-Gabe traten in keinem Fall auf, sowohl bei hirnnorganisch Gesunden, als auch bei Patienten vor und nach extra-intrakraniellm Bypass (Kap. 3.4.). Die Kranken berichteten lediglich über kurzzeitige Parästhesien und Geschmacksveränderungen.

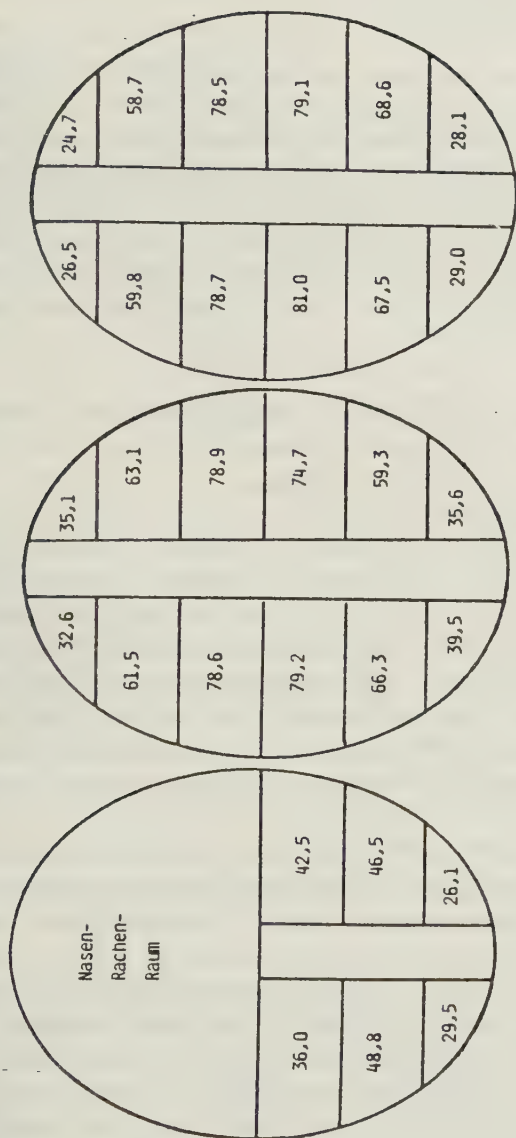
Legende zu Abb. 29:

Normtafel der unteren, noch als normal geltenden Grenzen des rCBF in allen ROIs, Hemisphären und Schichten nach Ausschöpfung der Reservekapazität mit Azetazolamid.

Abb. 29:

Schicht 2

Schicht 3



linke Seite: 43,6 48,8 29,5 42,5 46,5 26,1 36,0 48,8 29,5 32,6 61,5 78,6 79,2 66,3 39,5 26,5 59,8 78,7 81,0 67,5 29,0 24,7 58,7 78,5 79,1 68,6 28,1

Schicht 1:
46,1

Schicht 2:
65,5

Schicht 3:
64,7

Schicht 2 und 3: 65,7

3.4. Verlaufsuntersuchungen nach extra-intracraniellen Bypass-Operationen

Seit der Einführung der extra-intrakraniellen Bypassoperation (EIAS-Operation) durch YASARGIL 1970 (116) zur Behandlung von Patienten mit zerebraler Ischämie fand diese Therapieform weite Verbreitung. Bei dieser heutzutage weitgehend standardisierten Operation (85,91) wird ein Ast der Arteria temporalis superficialis durch ein wenige Zentimeter oberhalb des Processus zygomaticus gelegenes Bohrloch an einen Ast der Arteria cerebri media in End-zu-Seit-Technik angehängt.

Als wichtigste Indikation für die Bypass-Operation gilt der klinische Befund. Vor allem werden klinisch reversible Patienten mit transienten ischämischen Attacken (TIA) prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defiziten (PRIND) operiert; Patienten mit kleinen, umschriebenen Infarkten, die Besserungstendenzen aufweisen, werden ebenso behandelt. Als Kontraindikation gilt der schwere, fortdauernde neurologische Ausfall im Sinne eines kompletten Schlaganfalls (CS = completed stroke). Ferner werden nur Patienten mit angiographisch nachgewiesenen und chirurgisch nicht zugängigen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna bzw. Arteria cerebri media operiert.

Als Kontrolle für eine erfolgreiche Operation sind primär Angiographien durchgeführt worden, die jedoch lediglich Aufschluß über die Durchblutung größerer Arterien geben, nicht aber über die Mikrozirkulation des nachgeschalteten Gewebeareals. Mehr Aufschluß darüber gibt die Untersuchung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF). Mehrfach wurden früh- und spätpostoperative Messungen des rCBF durchgeführt, die jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. Während einige Arbeitsgruppen über leichte bis deutliche rCBF-Steil-

gerungen berichteten (29,68,88,117) haben andere minimale oder keine Erhöhungen (108,112,114) bzw. in Langzeitstudien nach anfänglichen Erhöhungen einen Abfall des rCBF (71,73, 106,118) gefunden.

In allen Fällen wurde die zerebrale Durchblutung mit der externen Sondentechnik und Clearancekurven gemessen, was zu 2-dimensionalen Flußbildern führte. Demgegenüber besteht mit dem hier dargestellten DSPECT-Verfahren erstmals die Möglichkeit, die Hirndurchblutung 3-dimensional, also ohne Überlagerung von tiefen und oberflächlichen Hirnregionen und damit unter Umgehung des sog. "look through"-Phänomens (17, 60). Sowohl die Durchblutung in Ruhe als auch deren Reservekapazität wurden so an zwei Patientengruppen untersucht.

3.4.1. Patientengut und Untersuchungsablauf

Für die Verlaufsuntersuchungen der regionalen Hirndurchblutung vor und nach Bypass-Operationen wurden insgesamt 51 Patienten herangezogen. Dabei wurde in einer ersten Gruppe die zerebrale Ruhedurchblutung (Tab. 10) und in einer zweiten zusätzlich die sogenannte Reservekapazität der Hirndurchblutung (Tab. 11) wenige Tage vor, 1 bis 2 Wochen nach und 2 bis 6 Monate (im Mittel 3 Monate) nach der Bypass-Operation untersucht. Die Prüfung der Reservekapazität wurde nach Gabe von Azetazolamid (siehe oben) vorgenommen. Demzufolge wurde der rCBF der Patienten aus der zweiten Gruppe doppelt untersucht.

An 6 Patienten aus der ersten Gruppe wurden praeoperative Doppelmessungen im Abstand von ca. 1 Woche durchgeführt. Sinn dieser Doppeluntersuchung war es, nochmals die Schwankungsbreite der Methode zu untersuchen, um somit eventuell postoperativ auftretende Änderungen der Hirndurchblutung

verlässlich abgrenzen zu können.

Von allen Patienten lagen zusätzlich die Befunde der zerebralen Angiographie und der Computertomographie vor. Angiographisch wurde bei allen Patienten des Kollektivs ein einseitiger Verschuß der Arteria carotis interna als Voraussetzung für ein einheitliches Kollektiv diagnostiziert. Im CT war die knappe Hälfte der Patienten unauffällig, wobei klinisch die Patienten etwa zu gleichen Teilen eine TIA-, PRIND - oder CS-Symptomatik boten.

Frühpostoperativ, d.h. nach 1 bis 2 Wochen, und/oder spätpostoperativ d.h. nach etwa 3 Monaten, wurde an 33 Patienten eine Kontrollangiographie durchgeführt, wobei die Füllung des Mediasystems über die neuangelegte Anastomose in 4 Grade wie folgt eingeteilt wurde:

- 1 = Verschuß der Anastomose
- 2 = Darstellung von 1 bis 2 Mediaästen ("mäßig")
- 3 = Darstellung von mehreren Mediaästen ("gut")
- 4 = Darstellung des gesamten Mediasystems ("sehr gut")

Der P_{aCO_2} wurde bei allen rCBF-Messungen mituntersucht. Dabei wurde darauf geachtet, daß keine Patienten in das Kollektiv aufgenommen wurden, deren Werte außerhalb der Grenzen von 32 und 42 mmHg lagen.

Die erste Gruppe besteht aus 21 männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54,7 Jahren (Streubreite von 31 bis 72 Jahren). Die zweite Gruppe setzt sich aus 30 Patienten, 5 Frauen und 25 Männer, mit einem mittleren Alter von 55,2 Jahren (Streuung zwischen 21 und 72 Jahren) zusammen. Sämtliche Einzeldaten wie Alter, Geschlecht, Klinik mit Seitenangabe, CT-Befund und Angiographiebefund vor und nach Operation sind in den Tabellen 10 und 11 aufgeführt.

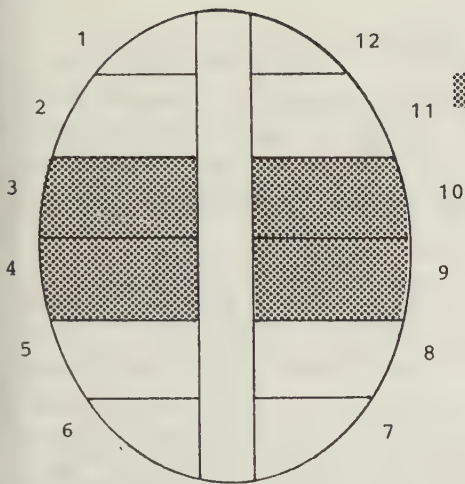


Abb.30:

SCHICHT 2



ROI 3,4 - 9,10

Mittelwert $\pm$ SD:

rCBF (Ruhe) $n=35$

$73,2 \pm 8,1$ ml/100g/min

rCBF (Azetazolamid) $n=15$

$93,1 \pm 5,6$ ml/100g/min

untere Normgrenze :

rCBF (R.) : 57,0

rCBF (A.) : 81,9

3.4.2. Auswertungstechnik

Die hier angewendete Auswertungstechnik ist die gleiche wie sie für die Normalkollektive in Kap. 2.3. beschrieben wurde. Lediglich wurde in dem oben beschriebenen Patientengut die rCBF-Messung auf die ROIs 3 und 4 (linke Seite, Mitte) bzw. 9 und 10 (rechte Seite, Mitte) der Schicht 2 beschränkt (Abb. 30), da hier die deutlichsten, auf die Operation zurückzuführenden rCBF-Veränderungen zu erwarten waren:

- 1) Die Bypass-Operationen wurden in standardisierter Technik bei allen Patienten in Seitenmitte etwa in Höhe der im rCBF gemessenen Schicht 2 durchgeführt.

- 2) Ebenso lag bei allen Patienten, die einen Befund im CT aufwiesen, das Infarktareal entweder ausschließlich oder zum größten Teil in dem entsprechenden Bereich. Die im CT stets unauffällige Gegenseite konnte dann als Kontrolle für rCBF-Veränderungen im nicht-infarzierten Areal dienen.

Als Beurteilungsgrundlage diente für die Ruhedurchblutung der Mittelwert der ROIs 3,4,9 und 10 aus dem ersten Normalkollektiv ($n = 35$) mit 73,2 ml/100g/min bzw. die untere Normgrenze (Mittelwert minus 2 SD) mit 57,0 ml/100g/min. Entsprechend wurden für die Beurteilung der Reservekapazität Mittelwert (93,1 ml/100g/min) und untere Normgrenze (81,9 ml/100g/min) aus dem zweiten Normalkollektiv ($n = 15$) nach rCBF-Erhöhung durch Azetazolamid herangezogen (Abb. 30).

Sämtliche nachfolgenden rCBF-Ergebnisse beziehen sich demnach auf die ROIs 3,4,9,10 der Schicht 2.

3.4.3. Praeoperative Doppeluntersuchung

Bei den 6 praeoperativ doppelt untersuchten Patienten aus der ersten Gruppe ergab sich eine mittlere, nicht signifikante rCBF-Änderung von 0,6 ml/100g/min mit einer einfachen SD (aus den rCBF-Änderungen) von 3,7 ml/100g/min. Unter Voraussetzung einer Normalverteilung der Werte wird als Grenze die zweifache Standardabweichung der mittleren rCBF-Änderung angenommen. Damit ergibt sich:

Jede rCBF-Änderung ab 8 ml/100g/min nach oben oder unten galt als signifikant.

3.4.4. Klinik und Angiographie

Von den 51 operierten Patienten wurden 35 nach der Operation angiographisch* untersucht. Bei dem restlichen Krankengut wurde das Funktionieren der Anastomose palpatorisch bzw. doppler-sonographisch nachgeprüft. Von den angiographisch gesicherten Anastomosen (Tab. 10 und 11) waren 3 (9 %) verschlossen. Von den übrigen 32 zeigten entsprechend der oben erwähnten Gradeinteilung 11 (31 %) eine mäßige, 7 (20 %) eine gute und 14 (40 %) eine sehr gute Gefäßdarstellung.

In der gesamten postoperativen Meßperiode von 2-6 Monaten wurde keine erneuten Ausfallserscheinungen beobachtet. Die kompletten Schlaganfälle waren in ihrer klinischen Symptomatik vorwiegend rückläufig.

3.4.5. rCBF-Verlauf vor und nach EIAB unter Ruhebedingungen

Insgesamt wurde an 51 Patienten vor dem Bypass, davon an 42 frühpostoperativ (nach 1-2 Wochen) und an 33 spätpostoperativ (nach 2-6 Monaten) der rCBF im Ruhe gemessen. Sämtliche Einzelmessungen sind den Tabellen 10 und 11 zu entnehmen. Sowohl in der Frühphase als auch im weiteren Verlauf nach dem EIAB wiesen jeweils nur 5 Patienten (etwa 13 %) auf der operierten, betroffenen Seite (BS) eine signifikante rCBF-Steigerung auf.

Die gemittelte Ruhedurchblutung lag vor der Operation auf der BS mit $58,7 \pm 8,5$ ml/100g/min sehr deutlich unter der des Normalkollektivs und blieb über den mehrmonatigen Zeitraum danach konstant auf diesem Niveau. Der rCBF auf der

*: Herrn Dr. med. H. Steinhoff sei für die Durchführung der Angiographien gedankt.

Nr.	Name	m/w	Alter	Klinik	Seite ¹	CT	Angiographie ⁴		rCBF BS ³		rCBF KS ³	
							Praeop	P.1 P.2 ²	Pr .1 .2 ²	Pr .1 .2 ²	Pr .1 .2 ²	Pr .1 .2 ²
61	S.L.	m	58	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	4	56 63 49	62 69 51		
111	K.G.	m	52	PRIND	L	Inf.R	ICA-O-R	2	75 67 52	99 88 66		
112	K.W.	m	52	TIA	L	o.B.	ICA-O-R	3	59 62	55 53		
124	E.K.	m	50	TIA	L	o.B.	ICA-O-R	2	61 60	63 62		
139	B.G.	m	56	PRIND	L	Inf.R	ICA-O-R	1	2 77 71 79	88 83 88		
146	L.J.	m	60	CS	R	o.B.	ICA-O-L	3	61 62	67 66		
181	G.M.	m	62	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	2	1 54 67 58	63 66 59		
182	F.R.	m	57	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	3	55 50 53	59 57 63		
192	L.E.	m	45	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	4	63 63	77 71		
226	S.H.	m	72	TIA	R	Inf.L	ICA-O-L	3	55 60 56	59 57 55		
231	L.C.	m	56	PRIND	L	o.B.	ICA-O-R	4	67 70 77	69		
249	S.I.	m	39	PRIND	R	o.B.	ICA-O-L	2	2 72 79	76 85		
290	W.J.	m	62	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	2	2 68 50 60	85 56 66		
295	B.J.	m	58	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	2	76 81 75	81		
383	G.R.	m	31	TIA	R	o.B.	ICA-O-L	3	2 72 70 65	79 71 72		
405	B.J.	m	65	TIA	R	Inf.L	ICA-O-L	2	53 55 57	60		
431	S.F.	m	53	TIA	R	o.B.	ICA-O-L	2	71 77 74	78		
435	W.J.	m	52	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	4	60 55	67 56		
462	J.H.	m	65	TIA	L	o.B.	ICA-O-R	3	55 57	54 56		
469	Z.H.	m	45	TIA	R	o.B.	ICA-O-L		52 55	55 51		
520	H.E.	m	59	PRIND	L	o.B.	ICA-O-R		63 56	93 68		

Tab.10:

- 1: Seite der klinischen Symptome
- 2: P.1 und .1 steht für Postop innerhalb der ersten 2 Wochen nach der Operation
P.2 und .2 steht für Postop innerhalb des 2. bis 6. Monates nach der Operation
- 3: BS steht für die betroffene und KS für die kontralaterale, gesunde (angiographisch!) Seite
- 4: ICA-O steht für Verschluß der Arteria carotis interna; Stadieneinteilung (1 bis 4) siehe Text

Nr.	Name	m/w	Alter	Klinik	Seite ¹	CT	Angiographie ⁴		rCBF ⁵ BS ³			rCBF KS ³		
							Praeop	P.2	Pr .1	.2 ²		Pr .1	.2 ²	
575	H.A.	m	56	TIA	R	o.B.	ICA-O-L	4	53 55 57	58 55 64		53 55 64	82 82 83	
583	L.E.	m	66	TIA	L	o.B.	ICA-O-R	-	53 54 60	54 53 59		53 54 60	69 78 72	
599	S.W.	m	55	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	4	59 67 72	74 84 83		59 67 72	98115126	
650	R.M.	w	60	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	2	49 55 56	61 65 75		49 55 56	92 78 84	
652	M.G.	m	50	TIA	R	o.B.	ICA-O-L	-	52 56	57 56		52 56	67 72	
659	S.C.	w	43	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	-	61 57	81 62		61 57	100	
701	S.M.	m	46	TIA	L	o.B.	ICA-O-R	-	76 60	73 64		76 60	85 87	
722	G.M.	m	49	TIA	L	Inf.R	ICA-O-R	4	51 56 55	56 55 58		51 56 55	80 93 77	
761	M.V.	m	53	CS	L	Inf.R	ICA-O-R	1	62 63 65	76 70 70		62 63 65	89 82 82	
764	H.W.	m	68	TIA	L	Inf.R	ICA-O-R	-	53 54	63 65		53 54	79 89	
781	R.D.	m	39	CS	L	Inf.R	ICA-O-R	2	57 61 57	67 74 63		57 61 57	84106 87	
786	D.J.	m	61	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	3	38 57	46 67		38 57	74 79	
822	T.E.	w	58	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	-	67 63	63 60		67 63	86 97	
835	M.K.	m	45	CS	L	o.B.	ICA-O-R	4	54 54 52	64 65 62		54 54 52	77 88 78	
843	W.J.	m	45	TIA	L	Inf.R	ICA-O-R	1	53 58 61	54 61 70		53 58 61	80 93 96	
867	J.P.	m	58	TIA	L	Inf.R	ICA-O-R	4	46 59	61 72		46 59	112 91	
886	K.H.	m	69	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	-	54 63 55	68 79 60		54 63 55	91104 91	
888	S.F.	m	59	CS	L	o.B.	ICA-O-R	-	51 63	64 74		51 63	77 91	
892	P.J.	m	64	CS	L	Inf.R.	ICA-O-R	-	59 60	68 83		59 60	100109	
909	H.F.	w	47	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	4	63 58 59	90 71 67		63 58 59	107112111	
928	K.P.	m	64	CS	R	o.B.	ICA-O-L	-	54 56	57 60		54 56	61 73	
930	S.R.	m	49	PRIND	R	Inf.L	ICA-O-L	2	58 60	65 67		58 60	80 79	
934	L.K.	m	63	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	-	52 62	61 64		52 62	95 94	
952	H.R.	m	21	CS	R	o.B.	ICA-O-L	-	54 52	73 61		54 52	83 72	
968	D.L.	m	72	CS	L	Inf.R	ICA-O-R	-	48 62	55 69		48 62	91 89	
977	H.M.	w	70	PRIND	L	Inf.R	ICA-O-R	-	55 55 45	74 74 61		55 55 45	99 91 83	
997	S.S.	m	61	CS	L	Inf.R	ICA-O-R	4	70 48 44	90 51 53		70 48 44	112 83 62	
1007	H.J.	m	51	TIA	L	o.B.	ICA-O-R	-	60 58 58	65 58 57		60 58 58	88 79 82	
1025	L.R.	m	61	CS	R	o.B.	ICA-O-L	-	58 50 53	77 62 75		58 50 53	93 82 89	
1036	O.P.	m	54	CS	R	Inf.L	ICA-O-L	4	48 50 51	63 63 56		48 50 51	85 95 73	

Tab.11:

1: Seite der klinischen Symptome

2: P.1 und .1 steht für postoperativ innerhalb des ersten 2 Wochen nach EIAB

P.2 und .2 steht für postoperativ innerhalb des 2. bis 6. Monats nach EIAB

3: BS steht für die betroffene und KS für die kontralaterale, gesunde Seite

4: ICA-O steht für Verschuß der Arteria carotis interna; Stadien 1 bis 4: s. Text

5: Sämtliche rCBF-Werte betreffen die ROIs 3,4-9,10

! : durch Azetazolamid erhöhten zerebralen Durchblutungswerte

nicht-operierten, kontralateralen Seite (KS) lag praeoperativ mit $67,9 \pm 11,7$ ml/100g/min deutlich höher, jedoch noch erniedrigt gegenüber dem Normalkollektiv. Hier zeigte der postoperative Verlauf lediglich in der Frühphase einen leichten, statistisch nicht signifikanten Abfall, ansonsten Konstanz. Abb. 31 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf des rCBF mit Mittelwert und SD auf der BS und KS im Vergleich zum Normalkollektiv.

Setzt man die einzelnen rCBF-Werte in Relation zum Normalkollektiv, zeigte sich ein identisches Bild. Auf der BS lagen vor dem EIAB nur 47 % der Patienten (24 von 51) im pathologischen Bereich. Dieser Anteil blieb nahezu konstant mit 43 % (18 von 42) nach 1-2 Wochen und mit 42 % (14 von 33) nach ca. 3 Monaten (Tab. 12). Auf der kontralateralen Seite (KS) lag der pathologische Anteil weit niedriger und wies nach einer Verschlechterung von 16 auf 24 % in der Frühphase eine leichte Besserung auf 12 % in der Spätphase auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die EIAB-Operation trotz einer Anastomosen-Durchgängigkeitsrate von über 90 % und ohne erneuten Auftretens weiterer Ausfallserscheinungen keinen Einfluß auf die zerebrale Ruhedurchblutung aufweist.

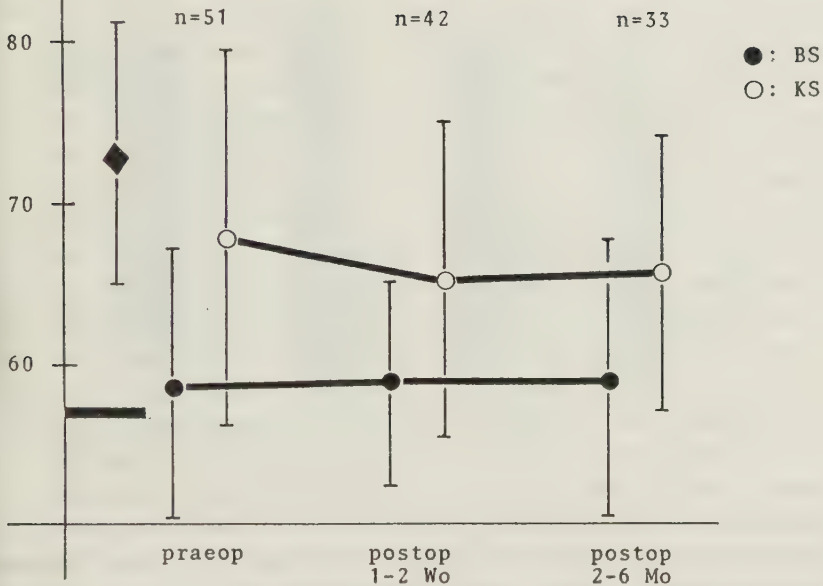
3.4.6. rCBF-Verlauf vor und nach EIAB unter Acetazolamid

Zusätzliche rCBF-Messungen unter Ausnutzung der Reservekapazität - durch rCBF-Steigerung nach Acetazolamidapplikation - wurde vor der extra-intrakraniellen Bypass-Operation (EIAB) 30, 1-2 Wochen danach an 25 und etwa 3 Monate danach an 21 Patienten durchgeführt. Sämtliche Einzelmessungen sind in Tab. 11 wiedergegeben.

rCBF [ml/100g/min]

Schicht 2

ROI 3,4-9,10



BS	58,7 ± 8,5	59,0 ± 6,4	59,1 ± 8,7
KS	67,9 ± 11,7	65,4 ± 9,9	65,8 ± 8,7

Abb.31:
Verlauf des gemittelten rCBF (mit einfacher SD) unter Ruhe-
bedingungen vor, 1-2 Wochen und 2-6 Monate nach EIAB-Operation
auf der betroffenen (BS:●) und kontralateralen Seite (KS:○)
mit Vergleich der entsprechenden rCBF-Werte aus dem Normal-
kollektiv (◆) und der Grenze zum pathologischen Bereich (■).

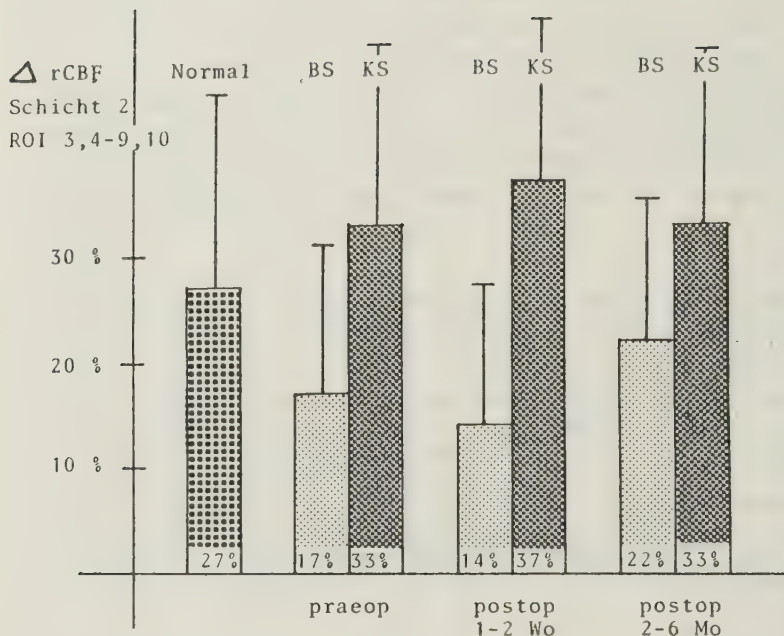


Abb. 32:

Mittlere Steigerungsraten (Δ) des rCBF und deren einfache Standardabweichungen in % der Ruhedurchblutung nach Gabe von Azetazolamid, sowohl vor als auch 1-2 Wochen und 2-6 Monate nach EIAB-Operation auf der betroffenen (BS) und kontralateralen Seite (KS); im Vergleich dazu das Normalkollektiv (links).

Während im Normalkollektiv eine mittlere rCBF - Steigerung von 27 % in den entsprechenden ROIs (3,4-9,10) erreicht wurde, lagen die mittleren Steigerungsraten in diesem Krankengut vor bzw. nach EIAB auf der BS bei 14-22 % und auf der

bei 33-37 % (Abb. 32). Im spätpostoperativen Vergleich zeigte die BS eine leichte Erhöhung der Reservekapazität, die KS dagegen blieb konstant. Jedoch lag auf der KS von präoperativ an eine höhere prozentuale Reservekapazität vor als im Normalkollektiv.

Im folgenden werden nur die Ergebnisse der rCBF-Messungen nach Azetazolamidverabreichung wiedergegeben. So lag entsprechend Abb. 33 die BS vor und nach dem EIAB mit Mittelwerten zwischen 63,6 und 69,6 ml/100g/min weit im pathologischen Bereich. Jedoch war primär ein leichter und im weiteren postoperativen Verlauf ein deutlicher, aber nicht signifikanter Anstieg (ungepaarter Student-t-Test) zu verzeichnen. Die KS zeigte insgesamt nur minimale Änderungen nach Bypass-Operation und lag mit Mittelwerten zwischen 86,6 und 89,6 ml/100g/min weit im Normbereich; der Mittelwert des Normalkollektivs lag in diesem Areal bei 93,1 ml/100g/min (Abb.33).

Für die BS (betroffene Seite) ist ein prae-postoperativer Vergleich der Einzelwerte der Früh- und Spätphase in Abb. 34 graphisch dargestellt und schlüsselt das vorher gezeigte Gesamtbild auf. Folglich ergab sich hier jeweils eine leichte rCBF-Steigerung, die durch die seitlich aufgetragenen Mittelwerte (mit SD) wiedergegeben wurde. Im einzelnen zeigten zunächst 6 und im weiteren Verlauf 8 Patienten einen signifikanten Anstieg, jedoch wurden in insgesamt nur 3 Fällen Normwerte erreicht (oberhalb der unteren Normgrenze). Demnach lagen auf der BS vor dem EIAB 97 % der Patienten (29 von 30), in der Frühphase danach 96 % (24 von 25) und später immer noch 90 % (19 von 21) unter der unteren Normgrenze von 81,9 ml/100g/min (Tab. 12). Der pathologische Anteil lag also unter Ausnützung der Reservekapazität gleichbleibend wesentlich höher als unter Ruhebedingungen. Auf der KS war der Unterschied deutlich geringer.

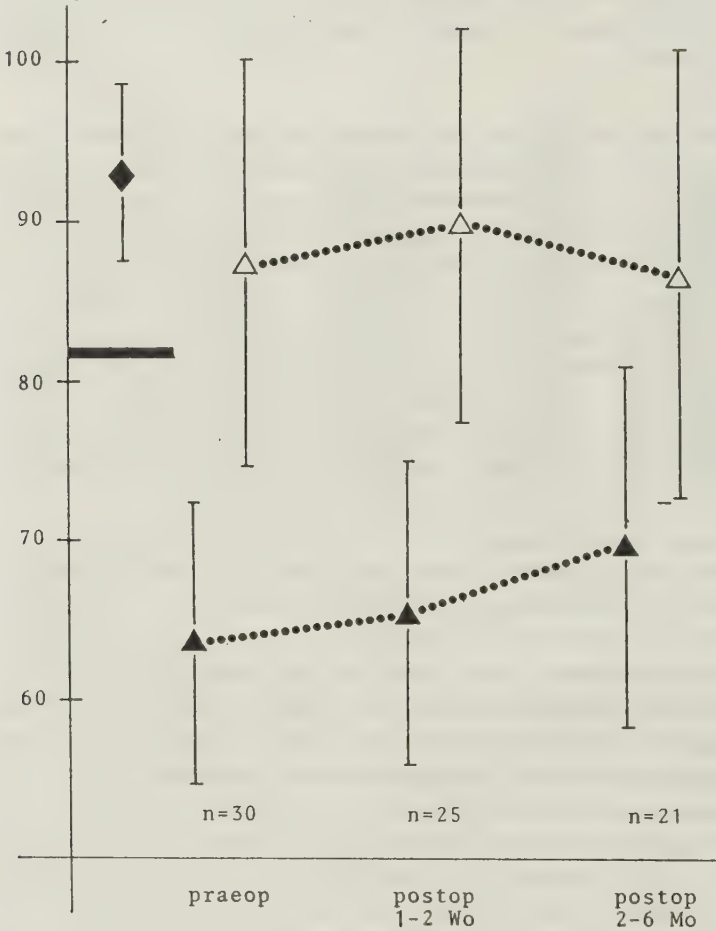
rCBF [ml/100g/min]

Schicht 2

ROI 3,4-9.10

▲: BS

△: KS



BS	63,6 ± 8,8	65,4 ± 9,5	69,6 ± 11,3
KS	87,4 ± 12,7	89,6 ± 12,3	86,6 ± 13,9

Abb.33:

Verlauf der durch Azetazolamid erhöhten rCBF-Werte (mit einfacher SD) vor, 1-2 Wochen und 2-6 Monate nach EIAB-Operation auf der betroffenen (BS:▲) und kontralateralen Seite (KS:△); im Vergleich dazu das Normalkollektiv (◆). Der Balken (■) gibt die untere Grenze des Normbereichs an.

rCBF [ml/100g/min]
Schicht 2 , nur BS
ROI 3,4-9,10

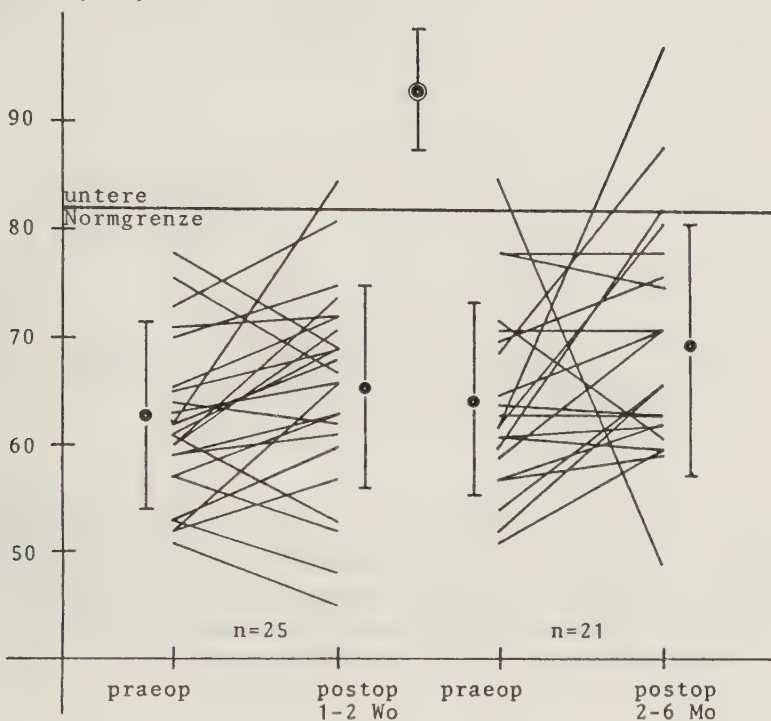


Abb.34:
Einzelveränderungen der durch Azetazolamid erhöhten rCBF-Werte im prae-frühpostoperativen (linke Spalte) sowie im prae-spät-postoperativen (rechte Spalte) Vergleich einschließlich Mittelwerten (●) und einfacher SD; dazu das Normalkollektiv (●) und die untere Normgrenze.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein leichter Anstieg der Reservekapazität im weiteren postoperativen Verlauf zu erkennen ist, jedoch ohne nennenswerte Änderungen im Vergleich zur nicht-operierten, kontralateralen Seite (KS) oder zum Normalkollektiv.

		praeop	früh-postop	spät-postop
BS	Ruhe	47% (24/51)	43% (18/42)	42% (14/33)
BS	Azetazolamid	97% (29/30)	96% (24/25)	90% (19/21)
KS	Ruhe	16% (8/51)	24% (10/42)	12% (4/33)
KS	Azetazolamid	33% (10/30)	24% (6/25)	33% (7/21)

Tab. 12:

Unter der unteren Normgrenze liegender Anteil an Patienten, prae-, frühpost- und spätpostoperativ (EIAB), in Ruhe und nach rCBF-Erhöhung (mit Azetazolamid) auf der betroffenen, operierten (BS) und auf der kontralateralen Seite (KS).

3.4.7. Einflußgrößen auf den postoperativen rCBF-Verlauf

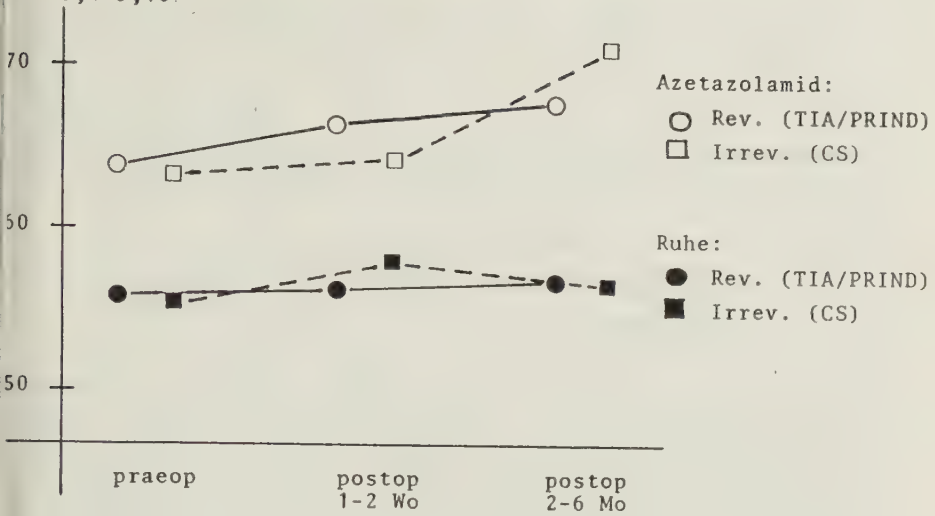
3.4.7.1. Vergleich: klinisch reversibel vs. Irreversibel

Die zweite Gruppe bestand praeoperativ zu etwa gleichen Teilen aus klinisch reversiblen (TIAs und PRINDs mit n=14) und irreversiblen Patienten (CS mit n=16). Auch postoperativ lagen etwa gleich starke Kollektive von jeweils 10 bis 14 Patienten vor. Eine vergleichende Untersuchung dieser beiden

rCBF [ml/100g/min]

Schicht 2

ROI 3,4-9,10



rCBF [ml/100g/min]

Schicht 2

ROI 3,4-9,10

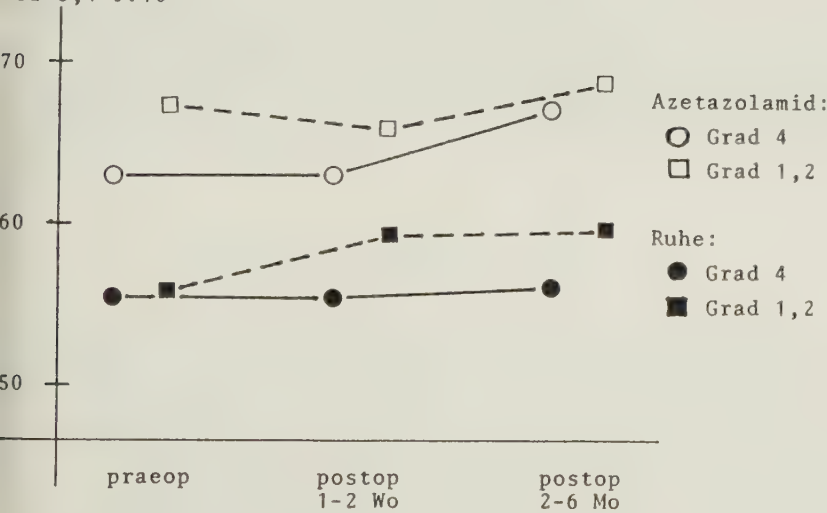


Abb.35:
A, oben: Verlauf des rCBF auf der betroffenen Seite (BS) vor und nach EIAB-Operation in Ruhe und nach Azetazolamid im Vergleich klinisch reversibler (TIA/PRIND) zu klinisch irreversiblen (CS) Patienten.
B, unten: Vergleich zwischen mäßigen (Grad 2) bis verschlossenen Anastomosen (Grad 1) und sehr gut durchgängigen Anastomosen (Grad 4).

Untergruppen sowohl in der Ruhedurchblutung als auch in der Reservekapazität erbrachte keine wesentlichen Unterschiede. Abb. 35A veranschaulicht die weitgehend gleichförmigen Verläufe der mittleren rCBF-Werte sowohl in Ruhe als auch nach Azetazolamid. Kleinere graphisch vorliegende Differenzen sind nicht signifikant (ungepaarter Student-t-Test).

3.4.7.2. Vergleich: angiographisch sehr gute vs. schlechte Anastomose

Wie erläutert zeigte sich keine rCBF-Änderung trotz hoher Durchgängigkeits-Rate der Anastomosen von über 90 %. Ein Vergleich von 8 sehr guten (Grad 4) mit 5 mäßigen bis verschlossenen Anastomosen (Grad 1 und 2) aus dem Patientengut der zweiten Gruppe erbrachte keine signifikanten Unterschiede (Student-t-Test für gepaarte Werte) zwischen beiden Kollektiven. Abb. 35B gibt den Sachverhalt graphisch wieder. So zeigte das Kollektiv mit exzellenten, postoperativen Gefäßdarstellungen sowohl in der Ruhedurchblutung als auch nach Gefäßdilatation sogar geringfügig, aber nicht signifikant niedrigere rCBF-Werte als das Kollektiv mit verschlossenen Anastomosen bzw. mit nur vereinzelter Gefäßastdarstellung.

4. DISKUSSION

4.1. Methodik

Die DSPECT unterscheidet sich von den bisherigen Methoden dadurch, daß der rCBF nicht 2-dimensional in Sonden-Technik (35,47,58,78,82), sondern 3-dimensional in ECT-Technik (9, 10,11,12,61,63,102) gemessen wird. Dies ist vor allem zur Erfassung normaldurchbluteter und minderdurchbluteter Gewebsareale in verschiedenen tiefen Hirnschichten vorteilhaft. Überlagerungen werden vermieden. Das DSPECT-Gerät ist für eine besonders hohe Meß-Empfindlichkeit konzipiert (12,102). Dies hat eine relativ niedrige Auflösung zur Folge (13). Im Vergleich zu den Bildern der Emissions-Computertomographie (ECT) zeigen die der Transmissions-Computertomographie (TCT) eine deutlich bessere Auflösung. Hierzu ist festzustellen, daß die Zielsetzungen beider Verfahren sehr differieren. Während die TCT die Wiedergabe der Morphologie ermöglicht, entstehen bei der ECT sogenannte Funktionsbilder. Im vorliegenden Fall wird die Funktion der Hirndurchblutung bildhaft wiedergegeben. Während das TCT-Bild überwiegend visuell bewertet wird, dominiert im ECT-Bild das quantitative Ergebnis.

4.1.1. Standardisiertes ROI-Verfahren

Durch das standardisierte ROI-Verfahren wurde eine Möglichkeit geschaffen, die anfallende Datenmenge auf ein überschaubares Maß zu reduzieren. Ferner gewährleistet die Größe der einzelnen ROIs eine gute Lokalisation minderperfundierter Areale. Durch diese Zwölftelung entstanden ROIs mit einem Volumen von 18 bis 36 cm³. Damit war die Forderung TODD-POKROPEK und JARRIT (107) erfüllt, daß bei der quantitativen

Auswertung von DSPECT-Ergebnissen die Volumenelemente größer als die doppelte räumliche Auflösung des Systems sein sollen. In der Mitte wurde eine 10 Pixel breiter Streifen ausgeblendet, um den Einfluß sowohl von dort verlaufenden großen Gefäßen als auch von Assymetrien auf die Gewebsdurchblutung zu vermeiden.

Bei dieser Auswertetechnik werden die rCBF-Werte der Hemisphären bzw. der jeweiligen gesamten Schicht durch Mittelwert-Bildung aus den einzelnen rCBF-Werten der zugehörigen 6 bzw. 12 ROIs errechnet. Dabei werden die kleineren polaren ROIs gegenüber den doppelt so großen mittleren ROIs etwas überbewertet. Ein Vergleich zwischen der Auswertung nach dem standardisierten ROI-Verfahren (eine Hemisphäre = Summe aus 6 ROIs) und einer globalen (direkten) Hemisphärenberechnung (Abb. 8A und B) ergab keinen Unterschied, was zu dem Schluß führt, daß das beschriebene Verfahren auch für die Durchblutungsberechnung der gesamten Hemisphäre geeignet ist.

Ein weiterer Vergleich zwischen dem standardisierten ROI-Verfahren und einer globalen (direkten) Durchblutungsberechnung der gesamten Schicht (Abb. 8A und C) ergab leicht aber signifikant erhöhte ($p < 0,0005$) rCBF-Werte für die globale Berechnung. Daraus kann gefolgert werden, daß die ausgeblendete Mittelzone ein Areal stärkerer Durchblutung darstellt. Dies ist mit der Tatsache vereinbar, daß dort in hohem Maß große arterielle und venöse Gefäße verlaufen. Jedoch liegt das Hauptinteresse dieser Untersuchung in der Messung der zerebralen Mikrozirkulation. Somit erfüllt die Ausblendung das gewünschte Ziel, vorallem die feingewebliche Hirndurchblutung zu messen.

4.1.2. Zeitlicher Mindestabstand bei Wiederholungs- Untersuchungen

Mit der Auswaschkurve des radioaktiven ^{133}Xe -Gases aus dem Gehirn (Abb. 9) konnte nach 30 Minuten eine Restaktivität von knapp 20 % nachgewiesen werden, während nach 6 Stunden nahezu keine Aktivität (unter 1 %) mehr gemessen wurde. Demzufolge wurden an zwei Patientengruppen in unterschiedlichen zeitlichen Abständen, nach 30 Minuten und nach 6 Stunden, Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt. Dabei konnten jedoch keine unterschiedlichen Ergebnisse erzielt werden.

Grundsätzlich wird vor jeder 4-minütigen Untersuchung eine 30 Sekunden dauernde Leermessung durchgeführt, wodurch die Umgebungsstrahlung ermittelt und in den nachfolgenden Rechenprozeß mit einbezogen wird. Ist diese Umgebungsstrahlung nun um die Restaktivität des (normalerweise strahlungsfreien) Patienten erhöht, findet in dem Rechenalgorithmus ein entsprechend höherer Vorabzug statt.

Entsprechend diesen Ergebnissen kann mit der ^{133}Xe -DSPECT eine Wiederholungsuntersuchung am selben Patienten nach einem Mindestabstand von 30 Minuten ohne Beeinflussung der erneut berechneten rCBF-Werte durchgeführt werden.

4.1.3. Reproduzierbarkeit

Das standardisierte ROI-Verfahren wurde auch auf seine Wiederholbarkeit und Konstanz geprüft. Mit der Auswertung einer Gruppe von Patienten durch zwei voneinander unabhängige Untersuchungspersonen konnte mit Ausnahme der kleinen randständigen ROIs eine Wiederholbarkeit, die nur minimalen Schwankungen unterliegt, bestätigt werden. In den beiden frontalen und okzipitalen ROIs liegen die rCBF-Werte stets

am niedrigsten, wobei die dunklen Farbtöne vorherrschen. Aufgrund der schwierigen Begrenzungslinie dunkelblau-zu-schwarz und der kleinen Fläche dieser ROIs ist hier die interindividuelle Schwankung am größten.

Da sich, wie oben beschrieben, in der rCBF-Bestimmung kein Unterschied bei Wiederholungsuntersuchungen nach 30 Minuten und nach 6 Stunden zeigte, konnten diese beiden Einzelkollektive zu einem einzigen zusammengefaßt werden. Damit entstand ein Kollektiv aus 11 Patienten (Tab. 5), das innerhalb eines Tages (nach 30 Minuten oder nach 6 Stunden) zweimal unter möglichst gleichen Bedingungen untersucht wurde. Damit wurde eine hohe Konstanz dieser Methode nachgewiesen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß das ^{133}Xe -DSPECT-Verfahren sowohl hinsichtlich der interindividuellen als auch der intraindividuellen Schwankungen eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist.

4.1.4. Einfluß des arteriellen PCO_2 auf den rCBF

Die Hirndurchblutung zeigt eine direkte lineare Abhängigkeit vom arteriellen CO_2 -Partialdruck (P_{aCO_2}) (1,53). Deshalb wurde auch bei unseren rCBF-Messungen stets der P_{aCO_2} mitbestimmt.

Zur Beurteilung, ob bzw. in welchem Ausmaß eine P_{aCO_2} -Korrektur der gewonnenen rCBF-Werte notwendig ist, wurde eine Gruppe von 11 hirnnorganisch gesunden Patienten unter Ruhebedingungen und nach Hyperventilation untersucht. Dabei konnte ein lineares Verhältnis zwischen der Hirndurchblutung und dem arteriellen PCO_2 mit dem Faktor 1,45 nachgewiesen werden. Dies besagt, daß sich der rCBF pro mmHg um 1,45 ml/100g/min ändert. Zu einem nahezu identischen Ergebnis gelangten auch ALEXANDER et al. (1), die ein lineares Verhältnis mit dem

Faktor 1,37 fanden. Andere Autoren (35,38,80) berichteten bei einer Änderung des P_aCO_2 um 1 mmHg über rCBF-Änderungen von 3 bis 4 %, was etwa 2 ml/100g/min entspricht.

Als Kontrolle für eine erfolgreich durchgeführte Hyperventilation wurde an 8 von 11 untersuchten Patienten die Atemfrequenz mitbestimmt, die sich gegenüber Ruhebedingungen nahezu verdoppelte.

Unter Ruhebedingungen wurde bei dem größten Teil der Patienten ein arterieller PCO_2 zwischen 32 und 42 mmHg (Mittelwert von 37,6 mmHg) ermittelt. Innerhalb dieses engen Bereichs konnte weder durch weitere Einengung des zulässigen Intervalls, noch durch Normierung auf 37,6 mmHg (Tab. 7 und 8) eine Verringerung hinsichtlich der Streubreite der Hirndurchblutungswerte beobachtet werden. Innerhalb dieses Intervalls streuten sowohl die rCBF-Werte als auch die zugehörigen P_aCO_2 -Werte ohne eine eindeutige Korrelation. Auch KETY und SCHMIDT (53) beobachteten innerhalb eines solch engen Intervalls eine derartige Streuung. Eine direkte Korrelation zwischen beiden Parametern tritt, wie eigene und fremde Ergebnisse (1,53) zeigen, erst bei einem deutlich größeren P_aCO_2 -Intervall auf.

Aus diesem Ergebnis abgeleitet, wurde bei allen weiteren rCBF-Messungen auf eine Korrektur hinsichtlich des arteriellen PCO_2 verzichtet, jedoch wurden generell nur Patienten ausgewertet, deren P_aCO_2 innerhalb der Grenzen von 32 und 42 mmHg lagen.

4.1.5. Alter und Geschlecht

An 35 hirnnorganisch gesunden Patienten konnte eine geringfügige Senkung der Hirndurchblutung mit steigendem Alter festgestellt werden (Abb. 17). Andere Autoren berichteten über stärkere altersbedingte Abnahmen des rCBF (72,98,118). LEON et al. (67) konnten demgegenüber keine Änderung der zerebralen Glucose-Metabolismus-Rate mit steigendem Alter nachweisen. Unser Kollektiv bestand außerdem aus jüngeren Patienten, wobei altersbedingte arterielle Durchblutungsstörungen nicht oder erst im Anfangsstadium vorhanden sind.

In dem gleichen Patientengut wurde erwartungsgemäß kein Unterschied in der Hirndurchblutung zwischen Mann und Frau festgestellt.

4.1.6. Fehlerdiskussion

Wie jedes Untersuchungsverfahren ist auch die DSPECT mit potentiellen Fehlerquellen behaftet, die bei gesunden Personen in relativ geringem Maß, bei Patienten - abhängig von der Erkrankung - jedoch um so stärker die Berechnung des rCBF negativ beeinflussen können.

So können Patienten, die nicht kooperativ sind, nicht untersucht werden. Hinzu kommen bewußtlose Patienten und solche mit Lähmungen der Gesichtsmuskulatur, da unter diesen Umständen das Mundstück nicht mit geschlossenem Mund gehalten werden kann, was den Austritt von radioaktivem Gas zur Folge hat.

Der diesem Verfahren zugrundeliegende Rechenalgorithmus basiert auf der gleichzeitigen Bestimmung einer "input" - und einer "output"-Funktion (12,50). Die input-Funktion wird über die Lungensonde bestimmt, wobei hier die Aktivität in der Lunge registriert und mit der im arteriellen Blut gleichgesetzt wird. Dies setzt jedoch eine uneingeschränkte Lungenfunktion (43) voraus; und dies ist vorallem bei älteren Patienten oder bei starken Rauchern nicht ohne Einschränkung gegeben.

Bei der Bestimmung der input-Funktion wird für die Verzögerungszeit zwischen der Registrierung der Aktivität über der Lunge und der vermutlichen Ankunftszeit derselben im Gehirn ein fester Wert von 10 sec angenommen. In der Realität ist dieser Wert individuellen Schwankungen unterworfen, wodurch der wahre rCBF-Wert zu hoch oder zu niedrig gemessen werden kann (104).

In früheren Untersuchungen mit der 2-dimensionalen Sonden-Clearance-Technik nach ^{133}Xe -Inhalation wurde an Hand von halblogarithmischen Kurven nachgewiesen, daß im Gehirn in der grauen Substanz eine etwa viermal so hohe Durchblutung wie in der weißen Substanz vorherrscht. Ferner konnte auf diese Weise gezeigt werden, daß innerhalb der ersten 2 Minuten einer Untersuchung fast ausschließlich die Durchblutung der grauen Hirnsubstanz gemessen wird, während danach die Durchblutungsmessung in steigendem Maß auch von der weißen Substanz beeinflußt wird (35,37,58). Demzufolge wird auch innerhalb der Meßzeit von 4 Minuten bei der DSPECT nicht nur die Durchblutung der grauen, sondern auch der weißen Hirnsubstanz gemessen. Dabei spielt der gewebsabhängige Löslichkeitskoeffizient für Xenon (λ) eine Rolle, der im Rechenalgorithmus der DSPECT konstant mit 0,85 verwendet wird. Dieser Wert entspricht weitgehend dem von grauer Hirnsubstanz, während weiße Substanz einen Wert von etwa 1,5

besitzt (37, 96). Ferner gilt der Löslichkeitskoeffizient in der Form nur für gesundes Gewebe, nicht aber für pathologisch verändertes Hirngewebe, wie z.B. für Infarktareale (74).

Durch die relativ niederenergetische γ -Strahlung des verwendeten Isotops ^{133}Xe von 81keV tritt innerhalb des Gehirns eine relativ hohe Compton-Streuung von etwa 40% auf, wodurch vor allem minderdurchblutete Areale überbewertet werden können (39,103). Diese Compton-Streuung verursacht den stärksten Fehler bei der Messung bzw. Berechnung der absoluten Hirndurchblutungswerte (63) und trägt auch wesentlich zu der niedrigen Auflösung der DSPECT bei.

4.2. Normalkollektiv unter Ruhebedingungen

Aus bisher etwa 500 untersuchten Patienten konnte nach sorgfältiger Prüfung ein Kollektiv aus 35 hirnorganisch gesunden Patienten zusammengestellt werden. Aus ihren rCBF-Werten wurden einzeln für sämtliche ROIs, Hemisphären und Schichten Normalwerte als Voraussetzung für eine quantitative Beurteilung von pathologischen Durchblutungswerten und -bildern geschaffen.

Neben der Berechnung absoluter rCBF-Werte war es nach dem standardisierten ROI-Verfahren auch möglich, die entsprechenden Rechts-zu-links- (R/L-) Quotienten zur Beurteilung eines Seiten-Vergleichs zu ermitteln. Ein Seitenvergleich hatte sich bereits bei der computerassistierten Radionuklidangiographie (CARNA), als nützlich erwiesen (8).

Ausgehend davon, daß ein solches Kollektiv normalverteilt ist, liegen 95 % aller gesunden Personen innerhalb der zweifachen Standardabweichung (SD) vom Mittelwert. Mit dieser

Streubreite (2 SD) wurde für sämtliche ROIs, Hemisphären und Schichten jeweils eine untere Grenze des rCBF bzw. eine obere und eine untere Grenze für die entsprechenden R/L-Quotienten bestimmt.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß alle Patientenkollektive, die den oben beschriebenen Voruntersuchungen zur Validisierung und Standardisierung der Methode dienten, Untergruppen dieses umfangreichen und sorgfältig ausgewählten Normalkollektivs darstellen.

Bei einem Seitenvergleich der mittleren rCBF-Werte wurden für alle ROIs nur geringfügige und durchwegs nicht signifikante Unterschiede zwischen der linken und rechten Hemisphäre festgestellt. Dies bestätigt die Tatsache, daß alle Patienten während der Untersuchungen weitgehend frei von externen Reizen waren (keine Geräusche, kein Licht, keine Bewegungen), eine wichtige Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit des Verfahrens. Bekannt ist, daß bei entsprechender Aktivierung die Hirndurchblutung regional in den zugehörigen Bezirken signifikant um etwa 20 bis 50 % ansteigt (33,59).

Ferner wurden in den parieto-temporalen Arealen (ZS 3, 4, 9 und 10) eindeutig die höchsten rCBF-Werte mit 67 bis 76 ml/100g/min gefunden. Demgegenüber liegen die frontalen und okzipitalen Regionen signifikant niedriger. Dies gilt vor allem für die Randareale 1, 6, 7 und 12. Diese ROIs sind einerseits die kleinsten und beinhalten andererseits, prozentual gesehen, den größten Anteil an minderdurchbluteten Randzonen (Farbton blau), die auch der Schädelkalotte zugeordnet werden könnten. Aus diesem Grund und der Tatsache, daß hier die größten Schwankungen der Einzelwerte auftreten, sind diese 4 randständigen ROIs, abgesehen von speziellen Fragestellungen wie z.B. die genaue Beurteilung des visuellen Kortex, weniger zur routinemäßigen, quantitativen Auswertung

pathologischer Hirndurchblutungsbilder geeignet.

Während Schicht 2 und 3 die Durchblutung des Großhirns wiedergeben, wird mit Schicht 1 die des Kleinhirns beurteilt. Die mittlere cerebellare Durchblutung konnte mit $52,6 \pm 7,5$ ml/100g/min errechnet werden. Ein entsprechendes Ergebnis mit 52 ± 13 ml/100g/min fanden JUGE et al. (49) an 50 Normalpatienten mit der konventionellen Sonden-Clearance-Technik.

4.2.1. Literaturvergleich

Die Hirndurchblutung wurde schon mehrfach quantitativ an hirnnorganisch gesunden Personen mit unterschiedlichen Meß- und Auswertungstechniken untersucht. Die Fallzahlen schwankten zwischen 8 und 48 untersuchten Personen, wobei das mittlere Alter, soweit angegeben, in den einzelnen Studien bei 30 bis 45 Jahren lag. In den meisten Untersuchungen wurden die quantitativen Ergebnisse der zerebralen Durchblutungsmessung mit der Xenon-Clearance-Methode in Sonden-Meßtechnik gewonnen. Dabei wurden mittlere Hirndurchblutungswerte zwischen 49,3 und 63,1 ml/100g/min gefunden (31,35,44,77). In einigen Fällen wurden aus den Clearance-Kurven auch nur die Durchblutungswerte für die graue Hirnsubstanz bestimmt, wobei Ergebnisse zwischen 74,3 und 106,5 ml/100g/min veröffentlicht wurden (72,73,79, 101). Auch KETY und SCHMIDT haben 1948 (52) schon mit der Stickoxydul-Methode einen mittleren Hirndurchblutungswert von 54 ml/100g/min ermitteln können. Die Streuungen fielen unterschiedlich stark aus und ließen sich in Form der einfachen Standardabweichung (SD) mit 7 bis 20 % errechnen. Mit der gleichen Methode wie hier beschrieben, dem DSPECT-Verfahren, wurden von anderen Arbeitsgruppen mittlere Hirndurchblutungswerte von 50 bis 55 ml/100g/min mit einer SD von etwa 10 bis 15 % gefunden (7,110,112).

Diese mittleren Hirndurchblutungswerte sind am ehesten mit der mittleren Gesamtdurchblutung aus den Schichten 2 und 3 dieser Arbeit zu vergleichen, denn nur diese beiden Schichten messen die Durchblutung des Großhirns. Die mittlere zerebrale Gesamtdurchblutung konnte hierbei an 35 hirnorganisch gesunden Patienten mit $58,7 \pm 6,3$ ml/100g/ min bestimmt werden, also ein Wert, der durch die Literatur in seiner Wertigkeit bestätigt wurde. Bezieht man in dieses Ergebnis das zweite, vom ersten unabhängige Normalkollektiv (n=15, Kap. 3.3.) mit ein, wofür eine mittlere Ruhedurchblutung von $59,1 \pm 6,9$ ml/100g/min gefunden wurde, so ändert sich das Ergebnis nicht. Dabei liegt ein ausgewähltes Kollektiv von 50 Personen vor, also eine in der Literatur bisher nicht erreichte Fallzahl.

Mit diesem Normalkollektiv wurde eine umfassende Grundlage zur Beurteilung der absoluten regionalen Hirndurchblutung geschaffen, denn für jede einzelne ROI in jeder Schicht liegen Normalwerte sowie Grenzwerte zum pathologischen Bereich vor, sowohl für die absoluten rCBF-Werte als auch für die R/L-Quotienten. Die hohe Fallzahl und der Vergleich mit der Literatur sichern das gewonnene Ergebnis.

4.3. Normalwerte nach Azetazolamid

Ein Vergleich der rCBF-Ergebnisse des Kollektives in Ruhe von 1985 mit dem von 1982/83 (Abb. 26A) zeigt, wie konstant die Ergebnisse bei Einhaltung gleicher Untersuchungsbedingungen über einen langen Zeitraum bleiben. Die Schwankungen der rCBF-Werte in den einzelnen ROIs und vor allem in den Hemisphären sind unter Beachtung der für statistische Verhältnisse relativ geringen Fallzahlen (n = 15 und n = 35) minimal. Die gleiche Konstanz zeigt sich auch bei den R/L-

Quotienten. Diese Wiederholungsuntersuchung unter Ruhebedingungen kann damit als Bestätigung für die Aufrechterhaltung der vor zwei Jahren gewonnenen Normalwerte angesehen werden.

Die Untersuchungen zur Prüfung der Reservekapazität ergaben 15 Minuten nach Gabe von 1g Azetazolamid signifikante Durchblutungserhöhungen von etwa 25 %. Ein ähnliches Ergebnis fanden VOSTRUP et al. (109) bei einem einzelnen Patienten bei nahezu gleicher Untersuchungsmethode in den von rCBF-Minderung nicht betroffenen Arealen. Dabei ergab sich eine Durchblutungssteigerung von 24 % 20 Minuten nach Verabreichung von 1 g Azetazolamid. In einer Gruppe von 6 Patienten mit Tumoren, Epilepsie und Demenz haben VOSTRUP et al. (111) mit der intraarteriellen ^{133}Xe -Injektionstechnik eine rCBF-Erhöhung von etwa 55 % 3 Minuten nach und von etwa 75 % 20 Minuten nach Verabreichung von 1 g Azetazolamid gemessen. Demgegenüber fanden HAUGE et al. (29) bei 8 Messungen an 4 Patienten eine maximale mittlere rCBF-Steigerung von 75 % 25 Minuten nach Verabreichung von 0,5 g Azetazolamid, wobei hier mittels Dopplertechnik die Durchblutung der extrakraniell gelegenen Arteria carotis interna untersucht wurde. SULLIVAN et al. (105) haben an 7 Patienten ebenfalls rCBF-Steigerungen von über 75 % nach Applikation von 1,5 g Azetazolamid gemessen. LAUX und RAICHLE (64) untersuchten Rheusaffen mit einer deutlich höheren Dosis Azetazolamid (30 mg/kg KG) und stellten dabei eine Durchblutungserhöhung von knapp 30 % fest.

Übereinstimmend fanden sich demnach in allen Untersuchungen signifikante Anstiege des rCBF. Unterschiede im prozentualen Ausmaß des Durchblutungsanstiegs lassen sich am ehesten durch die verschiedenen Methoden erklären, die in den Untersuchungen eingesetzt wurden.

Die rCBF-Erhöhrungen der einzelnen Patienten fielen mit einer Streubreite von 1 bis 52 % für die Hemisphären sehr unterschiedlich aus. Über ähnlich hohe prozentuale Streubreiten berichteten EHRENREICH et al. und COTEV et al. (14,18). Dabei fiel die enge negative Korrelation zwischen Ruhedurchblutung und Durchblutungssteigerung (Abb. 28) auf, d.h. je niedriger die Ausgangsdurchblutung liegt, desto größer ist der reaktive Durchblutungsanstieg (Reservekapazität). Dafür spricht auch die Tatsache, daß in diesem zweiten Kollektiv die rCBFSchwankungen in Ruhe deutlich größer sind als nach Gabe von Azetazolamid (Abb. 26A). Dies deutet darauf hin, daß durch die ausgelöste Azidose (36) bei einigen Patienten eine nahezu maximale Vasodilatation stattfindet, d.h. daß die Grenzen der Reservekapazität erreicht sind. So scheinen hirnorganisch gesunde Patienten mit einer unter dem Durchschnitt liegenden zerebralen Durchblutung eine höhere Reservekapazität zu besitzen.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (29,97,105) fanden auch wir, daß durch Azetazolamid-Gabe keine wesentlichen Änderungen des P_{aCO_2} auftraten.

Eine weitere, womöglich näher liegende Methode zur Erhöhung des rCBF wäre die Beatmung mit CO_2 . Hierbei treten jedoch gegenüber Azetazolamid verschiedene Nachteile wie Änderung der Atemfrequenz, Erhöhung des Blutdrucks und verstärkte Herzarbeit auf Grund eines erhöhten Pulmonalarteriendrucks auf.

Eine zeitliche Verlaufsuntersuchung des rCBF ergab einen sehr raschen und signifikanten Anstieg bereits nach 5 Minuten, der dem nach 15 Minuten weitgehend entsprach. Ein Abfall der Durchbluterhöhung auf die Hälfte erfolgte nach etwa 1 bis 2 Stunden. Entsprechende Ergebnisse lieferten auch HAUGE et al. (29), die über starke rCBF-Anstiege unter Azet-

azolamid bereits nach 2 Minuten und über einen halbmaximalen Abfall nach 95 Minuten berichteten. Lediglich die prozentuale Durchblutungserhöhung fiel wesentlich höher aus, was neben der unterschiedlichen Methodik auch an einer sehr niedrigen Ausgangsdurchblutung liegen kann.

Aufgrund der stark schwankenden rCBF-Erhöbungen im Normalkollektiv war der Parameter der "prozentualen rCBF-Steigerung" für die Beurteilung von Einzelfällen nicht geeignet. Demgegenüber zeichneten sich die absolut erhöhten rCBF-Werte durch eine relativ niedrige Streubreite aus. Auf diese Weise ist mit Bildung einer unteren Grenze des (durch Azetazolamid) erhöhten rCBF zum pathologischen Bereich möglicherweise ein sensibler Parameter zur Erkennung einer reduzierten zerebralen Durchblutungs-Reservekapazität gefunden worden.

4.4. Verlaufsuntersuchungen zu den extra-intrakraniellen Bypass-Operationen

4.4.1. Ruhedurchblutung

Der Erfolg einer extra-intrakraniellen Bypass-Operation wurde primär nach ihrer Anastomosendurchgängigkeit beurteilt. Dies stellt jedoch noch keinen Beweis für eine Verbesserung der (distalen) nutritiven Gewebsdurchblutung dar. Für diesen Nachweis eignet sich die Messung der regionalen Hirndurchblutung. Derartige Messungen sind schon vielfach durchgeführt worden. Jedoch konnte bisher keine klare Aussage über die Auswirkung einer vermehrten Kollateralversorgung in einem mehr oder weniger geschädigten Hirnbezirk gemacht werden.

SCHMIEDEK, THOMAS et al. und HALSEY et al. (27,89,108) beobachteten über Monate bzw. Jahre leichte bis deutliche Hirndurchblutungsanstiege nach extra-intrakranieller Bypass-Operation, gemessen mit der intraarteriellen bzw. intravenösen bzw. inhalativen ^{133}Xe -Clearance-Methode. Demgegenüber fanden WOOD et al. und DE WREED et al. (114,115) 1 bzw. 3 Monate nach Bypassoperation keine Änderung der regionalen Hirndurchblutung. Die Arbeitsgruppen von YONEKURA, TANAHASHI, MEYER UND MEINIG (71,73,106,118) erzielten in ihren Langzeituntersuchungen mit der intravenösen bzw. inhalativen Xenon-Clearance-Methode weitgehend gleiche Ergebnisse. So stieg der rCBF auf der operierten Seite, und oft auch auf der Gegenseite, in den ersten postoperativen Wochen um etwa 10 % an, um nach etwa 6 bis 12 Monaten wieder Ausgangswerte zu erreichen. Während alle bisher aufgeführten Autoren den rCBF mit der 2-dimensionalen ^{133}Xe -Clearance-Methode in Sonden-technik bestimmten, wendete VORSTRUP et al. (110,112,113) das in dieser Arbeit beschriebene 3-dimensionale DSPECT-Verfahren an. Letztere Arbeitsgruppe fand in zwei Studien keine postoperative Änderung der Hirndurchblutung. Neben der zerebralen Ruhedurchblutung (wie oben dargestellt) untersuchten MEYER et al., HALSEY et al. und MEINIG et al. auch die zerebrale Reservekapazität, vorwiegend mit Inhalation von hyperbarem CO_2 (27,71,73). Dabei wurden an kleinen Kollektiven bzw. einzelnen Patienten leichte, nicht signifikante oder auch z.T. deutliche postoperative Besserungen der zerebralen Autoregulationsfähigkeit (Reservekapazität) gefunden.

Ein nicht zu vernachlässigender Meßfehler aller herkömmlicher Verfahren war das sog. "look through"-Phänomen (17,60). Durch die Sondenbündel in Helmanordnung wurde lediglich ein 2-dimensionales Bild mit Blick auf die Hirnoberfläche erstellt (28,47,78). Lag ein kleiner Infarkt vor, so ging von diesem Areal auf Grund fehlender Durchblutung auch keine

radioaktive Strahlung aus, jedoch von dem (in "Sondenblickrichtung") davor und dahinter liegenden Areal. Dies führte folglich zu überhöhten rCBF-Werten in Bezug auf das Infarktareal. Dieses Problem wurde durch die transversale, 3-dimensionale Bilderstellung der DSPECT vermindert. Das Verfahren eignete sich auch durch seine sehr kurze Untersuchungsdauer von nur 4 Minuten und durch seine Nicht-Invasivität ausgezeichnet für Mehrfachuntersuchungen, speziell im Fall von Verlaufskontrollen.

Das Kollektiv von 51 Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz zeigte in genau dem Areal, welches der funktionierenden Anastomose nachgeschaltet ist, keine Änderung der Ruhedurchblutung zwischen den Zeitpunkten vor, einige Tage und einige Monate nach der Bypass-Operation. Auch auf der Gegenseite (KS) fand sich keine Änderung der Ruhedurchblutung (Abb. 31). Zu dem gleichen Ergebnis gelangte man bei Betrachtung des prozentualen Anteils der Patienten, deren Ruhedurchblutungswerte im pathologischen Bereich lagen. Auch hier blieb der Anteil auf der betroffenen (bei etwa 45 %) und auf der Gegenseite (bei ca. 10-20 %) konstant (Tab. 12).

Gegenüber dem Normalkollektiv wurde eine um etwa 10 % erniedrigte Ruhedurchblutung auf der Gegenseite festgestellt. Dies läßt sich dadurch erklären, daß bei einer zerebrovaskulären Insuffizienz nie streng von einem rein einseitigen Prozeß ausgegangen werden kann, sondern in der Regel ein diffuses, unterschiedlich stark ausgeprägtes Gefäßleiden in Betracht gezogen werden muß. Ferner kann durch die Kollateralversorgung der betroffenen Seite (z.B. über den Ramus communicans anterior) die Ruhedurchblutung auf der Gegenseite vermindert sein. Für die kontralaterale Minderdurchblutung wurde die Theorie der Diaschisis aufgestellt; danach weist auch die nicht betroffene Hemisphäre im chronischen Stadium der zerebrovaskulären Insuffizienz - wie es in unserem Patientengut der Fall ist - eine verminderte Ruhedurchblutung auf (99,100).

Zum Krankengut ist festzustellen, daß bei allen 51 Patienten über einen Zeitraum von knapp drei Jahren stets die gleiche Operationstechnik und die gleichen Untersuchungsbedingungen bei den wiederholten rCBF-Messungen vorlagen. Auch wurde eine einheitliche Indikationsstellung angewandt (89,91). Ferner wurden nur Patienten mit einem angiographisch nachgewiesenen, einseitigen Verschuß der Arteria carotis interna in das Kollektiv aufgenommen.

Auch die Auswertungstechnik wurde konstant gehalten. Dabei wurde das Betrachtungsfeld der ROIs 3, 4, 9 und 10 der Schicht 2 (Abb. 30) aus folgenden Gründen ausgewählt: Genau in diesem Bereich wurde bei allen Patienten die Anastomose an einen Mediaast gelegt. Am ehesten war also eine operationsbedingte, verbesserte Gewebsdurchblutung in eben diesem entsprechenden Gebiet zu erwarten. Ferner wurde bei sämtlichen Patienten praeoperativ ein CT-Befund erhoben, der, soweit er nicht unauffällig war, meist einen kleineren kortikalen oder subkortikalen Infarkt in genau diesem entsprechenden Betrachtungsfeld aufwies. Das zugehörige Durchblutungsbild zeigte meist ein bedeutend größeres Areal der Minderperfusion. Somit war das speziell ausgewählte Betrachtungsfeld vorwiegend von nicht-infarziertem, aber minderperfundiertem Hirngewebe ausgefüllt (10,11,61), und folglich wäre wiederum in genau diesem Areal am ehesten eine Durchblutungserhöhung zu beobachten gewesen, die auf die postoperativ verbesserte Kollateralversorgung zurückzuführen gewesen wäre.

Zusammenfassend betrachtet zeigt die extra-intrakranielle Bypass-Operation, trotz einer Anastomosen-Durchgängigkeitsrate von über 90 % keine Auswirkung auf erniedrigte Ruhedurchblutung der operierten wie auch auf die deutlich höhere Ruhedurchblutung der Gegenseite. Dieses Ergebnis wird einerseits durch das umfangreiche und homogene Patientenkollektiv und andererseits durch die moderne, transversale Meßtechnik und den speziell gewählten Auswertungsmodus in seiner Aussagekraft verstärkt.

4.4.2. Reservekapazität

Eine extra-intrakranielle Bypass-Operation wird nicht zur Behandlung eines Akutstadiums (34,84), sondern einer chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz angewendet (26,89), weshalb ihr vor allem prophylaktische Auswirkungen zugeschrieben werden. Da die Ruhedurchblutung, wie oben beschrieben, praeoperativ nicht beeinflusst wurde, stellte sich die Frage, inwieweit die Autoregulationsfähigkeit, und damit die Reservekapazität des Gehirns durch das vermehrte Blutangebot über die Anastomose beeinflusst wird. In welchen Situationen das Gehirn von seiner Autoregulationsfähigkeit Gebrauch macht und damit seine Reservekapazität in der Durchblutung ausnutzt, ist nicht bekannt. Um dies zu untersuchen, muß eine künstliche Situation geschaffen werden. Dazu eignet sich z.B. die hyperbare CO₂-Beatmung, die von manchen Autoren (27,71,73) bereits zum Nachweis der Reservekapazität vor und nach Bypass-Operation angewendet wurde. Jedoch führt dieses Verfahren zu Veränderungen wichtiger physiologischer Parameter und somit zu einer möglicherweise komplexeren Beeinflussung der zerebralen Durchblutung.

Ohne derartige Veränderungen und mit einem wesentlich geringeren technischen Aufwand führt die intravenöse Verabreichung des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid, wie in Kap. 3.3. näher beschrieben, zu einer zerebralen Azidose, was bei vorhandener Autoregulation wiederum eine starke Erhöhung der Ruhedurchblutung zur Folge hat. Die rCBF-Steigerung bzw. der durch die Azidose erhöhte rCBF-Wert kann somit als Maß für die zerebrale Reservekapazität angenommen werden.

Die mittlere rCBF-Steigerung lag auf der BS (betroffene, operierte Seite) vor der Operation bei +17 % und etwa 3 Monate danach bei +22 % (Abb. 32). Es zeigte sich hierdurch, daß die Reservekapazität durch die Operation eine leichte

Erhöhung erfuhr, jedoch bei weitem nicht die Werte der KS (kontralaterale, gesunde Seite) erreichte, die vor und auch Monate nach dem EIAB bei +33 % lagen.

Die nicht betroffene Seite lag mit mittleren rCBF-Steigerungsraten von über +30 % sogar über der entsprechenden Rate von +27 % im Normalkollektiv. Während die KS gegenüber dem Normalkollektiv eine erniedrigte Ruhedurchblutung aufwies (Kap. 3.4.5.), zeigte sie im Schnitt eine ausgesprochen gute Reservekapazität. Im Normalkollektiv ergab der Vergleich "Durchblutungssteigerung zu Ruhedurchblutung" (Abb. 28) eine um so höhere rCBF-Steigerung, je niedriger der rCBF in Ruhe war. Dies erklärt die besonders hohen prozentualen Durchblutungsanstiege unter Azetazolamid.

Wie schon im Normalkollektiv nachgewiesen (Kap. 3.3.2.), sind die prozentualen Durchblutungserhöhungen aufgrund ihrer erheblichen Schwankungen für die Beurteilung des Einzelfalls nicht geeignet, während jedoch der Verlauf des mittleren prozentualen Anstiegs zeigte, daß der Einfluß der extra-intrakraniellen Bypass-Operation auf die Reservekapazität des Gesamtkollektivs von 30 Patienten nur gering war.

Der durch Azetazolamid absolut erhöhte zerebrale Blutfluß stellte auch bei Betrachtung der einzelnen Patienten einen präzisen Parameter für die Beurteilung der Reservekapazität dar, wie an einem hirnorganisch gesunden Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte (Kap. 3.3.2.). So ergab sich, daß der Anteil der Patienten, der auf der operierten Seite unter der unteren Normgrenze, also im pathologischen Bereich lag, von prae - nach spätpostoperativ nur geringfügig von 97 auf 90 % sank (Tab. 12). Diese Zahlen ergaben sich daraus, daß 3 Monate nach dem EIAB 2 von 21 untersuchten Patienten mit ihrer regionalen Hirndurchblutung in den Normbereich gelangten. Weitere Patienten wiesen ebenfalls deutliche rCBF-Bes-

serungen (mindestens +8 ml/100g/min) nach der Operation auf, jedoch keine Normalisierung. Auf der KS lagen vor wie auch 3 Monate nach der Operation 33 % der Patienten im pathologischen Bereich (Tab. 12). Dieses Ergebnis besagt, daß auch ohne Nachweis von hämodynamisch wirksamen Stenosen bei einigen Patienten die Gegenseite von der zerebrovaskulären Insuffizienz mitbetroffen ist und damit eine erniedrigte Reservekapazität aufweist.

Betrachtet man das gesamte Kollektiv im Verlauf seiner durch Azetazolamid gesteigerten Hirndurchblutung, so lag der mittlere rCBF auf der betroffenen Seite (BS) durchwegs weit im pathologischen Bereich. Jedoch konnte ein leichter früh- und ein etwas stärkerer spätpostoperativer Anstieg (statistisch nicht signifikant, $p > 0,05$) deutlich gemacht werden (Abb. 33). Auf der Gegenseite zeigten die entsprechenden mittleren rCBF-Werte keine Beeinflussung durch die Operation und lagen von Anfang an nicht weit unter dem zugehörigen Mittelwert des Normalkollektivs.

Die steigende Tendenz zur Besserung auf der operierten Seite mußte jedoch durch Verlaufsmessungen über einen wesentlich größeren Zeitraum erst bestätigt werden, zumal diese Besserung noch weit von der Normalisierung entfernt ist. Es sei dabei noch zu erwähnen, daß das Patientengut zur Beurteilung der Reservekapazität eine Untergruppe des sog. Ruhe-Kollektivs darstellte und somit auch hier die gleichen Grundsätze der Homogenität des Krankenguts wie auch der Einheitlichkeit der Methodik galten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß innerhalb der ersten 2 bis 6 Monate nach der Operation keine deutliche Besserung der Reservekapazität auf der operierten Seite durch den extraintrakraniellen Bypass gemessen werden konnte. Eine Änderung der zum Teil erniedrigten Reservekapazität auf der

kontralateralen Seite wurde durch diese Operation nicht beobachtet. Bei einigen Patienten fanden wir postoperativ einen eindeutigen Anstieg der Durchblutung ($+8 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ und mehr). Bisher fehlen allerdings klinische Parameter, um speziell dieses Kollektiv besser definieren zu können. Möglicherweise handelt es sich jedoch bei diesen Fällen um Patienten, die in besonderem Maß von einer Bypass-Operation profitieren können.

4.4.3. Einflußgrößen auf den postoperativen rCBF-Verlauf

Zur genaueren Spezifizierung, welche Patienten für den EIAB besonders geeignet wären, wurden die Meßergebnisse von Patienten mit reversiblen Ausfallserscheinungen (TIA und PRIND) mit denen von irreversiblen Symptomen (CS) verglichen. Dies erbrachte jedoch keinen Unterschied sowohl in der Ruhedurchblutung als auch in der Reservekapazität (Abb. 35A).

Naheliegend war auch ein angiographischer Vergleich zwischen Patienten mit sehr guten und Patienten mit mäßigen bzw. verschlossenen Anastomosen. Aufgrund der niedrigen Zahl der letztgenannten waren die Vergleichskollektive niedrig. Aber auch hier bestätigte der Vergleich nicht die naheliegende Annahme, daß sehr gut durchgängige Anastomosen mit ausgezeichneter Darstellung des Mediasystems eher zu einer Erhöhung der Ruhedurchblutung und/oder der Reservekapazität führen als schlechte bis verschlossene Anastomosen (Abb. 35B). Auch dieses Ergebnis bestätigt die vorhergehenden in der Weise, daß der EIAB keinen Einfluß auf die Ruhedurchblutung und auf die Reservekapazität ausübt. Die einzige Einschränkung hierbei liegt in der niedrigen Fallzahl der Vergleichskollektive.

4.4.4. Zukunftsaspekte

Weitere Möglichkeiten zur genaueren Erforschung der Auswirkung eines extra-intrakraniellen Bypasses wäre die Messung des rCBF in Kombination mit anderen Parametern wie der regionalen zerebralen O_2 -Metabolismusrate (rCMRO₂) oder des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV) mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (2,21,22,23). Vereinzelte praeoperative Untersuchungen deuteten auf das Vorhandensein weiterer sensitiver Faktoren, die womöglich für Verlaufskontrollen vor und nach EIAB geeignet wären. Eine solche Möglichkeit bestünde z.B. darin, die sog. "misery perfusion" vor und nach Anastomosen-Operation zu untersuchen. Dabei liegt eine verminderte Ruhedurchblutung gekoppelt mit einer erhöhten Sauerstoff-Extraktionsrate vor (5,66). Auf der anderen Seite besteht die Möglichkeit, andere Zielgruppen zu untersuchen wie z.B. Patienten mit alleinigen Verschlüssen der Arteria cerebri media, wo die Kollateralversorgung gegenüber Carotis-Interna-Verschlüssen reduziert ist. Sicher ist, daß die weitere Selektion von Patienten nach Funktionsparametern, nicht jedoch die exklusive Bewertung von Ergebnissen morphologischer Verfahren (z.B. TCT, Angiographie) zu einer relevanten Indikationsstellung der EIAB-Operation führen kann.

5. Zusammenfassung

Mit der dynamischen Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (DSPECT) ^{133}Xe -Gas wurde erstmals eine Methode zur axialen, 3-dimensionalen Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) geschaffen. Damit entstand die Möglichkeit, den rCBF von normal - und minderdurchbluteten Gewebssarealen verschieden tiefer Hirnschichten nebeneinander und überlagerungsfrei zu messen. Dieses Untersuchungsverfahren ist kurz (4 Minuten), nicht invasiv, schmerzlos und aufgrund seiner geringen Strahlenbelastung (Gonadenexposition entspricht der einer Röntgen-Thorax-Untersuchung) wiederholbar.

Bei dieser Methode entstehen farbige, transaxiale Durchblutungsbilder, sogenannte Funktionsbilder, wobei jeder einzelne Bildpunkt einem rCBF-Meßwert mit der Einheit ml/100g/min entspricht. Für eine routinemäßige Anwendung wurde ein standardisiertes Auswertungsverfahren (ROI-Verfahren) entwickelt.

Zunächst wurden einige Untersuchungen zur Validisierung des DSPECT-Verfahrens vorgenommen. Folgende Ergebnisse konnten erzielt werden:

- Das standardisierte ROI-Verfahren mit der Zwölftelung einer Schicht (Unterteilung jeder Hemisphäre in 6 ROIs) erwies sich auch für die globale Durchblutungsberechnung einer ganzen Hemisphäre oder Schicht als zweckmäßig.
- Wiederholungsuntersuchungen sind bereits nach 30 Minuten möglich. Eine Restaktivität der Erstuntersuchung von etwa 20 % zu diesem Zeitpunkt beeinflusst die erneute rCBF-Messung nicht.

- Sowohl bei der Auswertung durch verschiedene Untersuchungs-
personen ("inter-observer-Streuung") als auch bei der
Doppeluntersuchung desselben Patienten ("intra-observer-
Streuung") konnte eine hohe Reproduzierbarkeit nachgewie-
sen werden ($r = 0,93$ bzw. $r = 0,90$).
- Zwischen $rCBF$ und P_aCO_2 ergab sich im Rahmen der Hyperven-
tilation ein lineares Verhältnis mit dem Faktor 1,45.
Unter Ruheatmung war innerhalb einer engen Intervallgrenze
des P_aCO_2 kein direkter Zusammenhang zwischen beiden Meß-
größen festzustellen. Demzufolge wurde bei allen Untersu-
chungen der P_aCO_2 mitbestimmt und nur Patienten berück-
sichtigt, deren Werte zwischen 32 und 42 mmHg lagen. Auf
eine zusätzliche Korrektur der $rCBF$ -Ergebnisse wurde
jedoch verzichtet.
- Quantitative Durchblutungsunterschiede zwischen Mann und
Frau ergaben sich nicht. Eine aus der Literatur bekannte
Abnahme des $rCBF$ mit zunehmendem Alter konnte bestätigt
werden.

Als Voraussetzung für klinische Untersuchungen wurden von
insgesamt 50 hirnorganisch gesunden Patienten Normalwerte
für alle einzelnen ROIs des standardisierten ROI-Verfahrens
sowie für alle Hemisphären und Schichten (1 bis 3) bestimmt.
Bei diesen Normalwerten handelt es sich sowohl um absolute
 $rCBF$ -Werte als auch um Rechts-zu-Links-Quotienten. Daraus
ermittelte Normtafeln mit unteren Normgrenzen für die abso-
luten $rCBF$ -Werte bzw. mit oberen und unteren Normgrenzen für
die R/L-Quotienten dienen der quantitativen Beurteilung von
pathologischen Hirndurchblutungsbildern.

Bei 15 der 50 hirnorganisch gesunden Patienten wurde nach
der DSPECT-Untersuchung in Ruhe eine weitere im Abstand von

45 Minuten durchgeführt, nachdem 15 Minuten zuvor 1 g Azetazolamid i.v. verabreicht wurde. Eine dadurch erzeugte Azidose führte zur Ausschöpfung der zerebralen Reservekapazität und damit zu einer durchschnittlichen Erhöhung der Hirndurchblutung um etwa 25 %. Dabei stellte sich heraus, daß mit zunehmender Ruhedurchblutung der Durchblutungsanstieg und damit die vorhandene Reservekapazität abnahm. So konnten unter Azetazolamid mittlere Normal-Durchblutungswerte für alle ROIs mit deutlich niedrigerer Streuung als in Ruhe erzielt werden. Entsprechend wurde eine weitere Normtafel unter Ausschöpfung der Reservekapazität erstellt. Die darin enthaltenen unteren Normgrenzen des gesteigerten rCBF für sämtliche ROIs, Hemisphären und Schichten liegen aufgrund der niedrigen Streuung deutlich höher und liefern so einen weiteren, womöglich noch sensitiveren Parameter zur Erkennung einer zerebralen Durchblutungsstörung.

Als Anwendungsbeispiel der regionalen Hirndurchblutungsmessung wurden an insgesamt 51 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen sowohl vor, als auch 1-2 Wochen und 2-6 Monate nach extra-intrakranieller Bypass-Operation rCBF-Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten mit einseitigem Verschuß der Arteria carotis interna.

Unter Ruhebedingungen konnte an diesem relativ großen und homogenen Kollektiv weder früh - noch spätpostoperativ eine Änderung der Hirndurchblutung im Bereich des Operationsareals nachgewiesen werden, obwohl die postoperative Anastomosen-Durchgängigkeitsrate bei über 90 % lag. Auf der Gegenseite lag der rCBF vor wie nach der Bypassoperation deutlich höher, eine Änderung der Durchblutungssituation war aber auch hier nicht festzustellen.

An 30 Patienten dieser Patientengruppe wurden auch die entsprechenden rCBF-Verlaufsuntersuchungen zur Reservekapazität mit Azetazolamid durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine leichte, statistisch nicht signifikante Erhöhung des durch Azetazolamid gesteigerten rCBF (als Maß für die Reservekapazität) früh- wie spätpostoperativ (prae- zu spätpostoperativ +9 %). Der rCBF der Gegenseite änderte sich wiederum nicht. Eine Abhängigkeit der postoperativen Durchblutungsänderung vom angiographischen Grad der Anastomosen-Durchgängigkeit ("Füllung des gesamten Mediasystems" bis "verschlossen") oder von der praeoperativen klinischen Symptomatik (reversibel/irreversibel) war nicht festzustellen.

Bei einzelnen Patienten konnte eine eindeutige Erhöhung der Reservekapazität beobachtet werden. Für bestimmte Patientengruppen könnte die Bypassoperation möglicherweise doch von Nutzen sein.

Die Ergebnisse präziser funktioneller Methoden (SPECT, PET) sollten Eingang finden in Diagnose und Therapiekontrolle zerebrovaskulärer Erkrankungen. Sie stellen eine wertvolle Ergänzung morphologischer Befunde dar.

6. L I T E R A T U R

1. Alexander, S.C., Wollman, H.; Cohen, P.J., et al.: Cerebrovascular response to $P_{a}CO_2$ during halothane anesthesia in man. *J Appl Physiol* 19 (1964) 561-565.
2. Ackermann, R.H., Subramanyam, R., Correia, J., et al.: Positron imaging of cerebral blood flow during continuous inhalation of $C^{15}O_2$. *Stroke* 11 (1980) 45-49.
3. Agnoli, A., Prencipe, M., Prioro, A.M., et al: Measurements of rCBF by intravenous injection of ^{133}Xe . A comparative study with the intra-arterial infusion method. In M. Brock, X. Fieschi, D.H. Ingvar, N.A. Lassen and K. Schürmann (eds): *Cerebral Blood Flow: Clinical and Experimental Results*. Springer-Verlag New York (1969) 31-34.
4. Austin, G., Laffin, D., Hayward, W.: Evaluation of fast component (gray matter) by 12 minute i.v. method using analog computer analysis. In A.M. Harper, W.P. Jarritt, I.D. Miller and J.O. Rowan (eds): *Blood Flow and Metabolism in Brain*. Churchill Livingstone Edinburgh London New York (1975) 8.25- 8.27.
5. Baron, J.C., Boussier, M.G., Rey, A., et al.: Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. *Stroke* 12 (1981) 454-459.
6. Bonte, F.J., Stokely E.M.: Single-photon tomographic study of cerebral blood flow after stroke: Concise communication. *J Nucl Med* 22 (1981) 1049-1053.

7. Bonte, F.J., Stokely, E.M., Devous, M.D., Homan, R.W.:
Single-photon tomography of regional brain blood flow
in patients with arteriovenous malformations. J Nucl
Med 24 (1983) P105.
8. Büll, U., Scheid, K.F., Lanksch, W., et al.: Sensitivity
of computer assisted radionuclide angiography in
transient ischämic attack and prolonged reversible
ischemic neurologic deficit. Comparison with findings
in radiographic angiography and transmission compu-
terized axial tomography. Stroke 12 (1981) 829-834.
9. Büll, U., Moser, E.A., Kirsch, C.M., Schmiedek, P.:
¹³³Xenon dSPECT (Dynamische Single Photonen Emissions
CT). Fortschr Röntgenstr 139 (1983) 351-358.
10. Büll, U., Moser E.A., Schmiedek, P. Leinsinger, G.,
Kreisig T., et al.: Dynamic SPECT with ¹³³Xenon: Re-
gional cerebral blood flow in patients with unilate-
ral cerebrovascular disease: Concise Communication. J
Nucl Med 25 (1984) 441-446.
11. Büll, U., Leinsinger, G., Kreisig, T., Schmiedek, P.:
¹³³Xenon Dynamic SPECT in Cerebrovascular Disease.
A. Hartmann and S. Hoyer (eds): Cerebral Blood Flow
and Metabolism Measurement. Springer-Verlag Berlin
Heidelberg New York Tokyo (1985) 238-252.
12. Celsis, P., Goldman, T., Henriksen, L., et al.: A method
for calculation regional cerebral blood flow from
emission computed tomography of inert gas concentra-
tions. J Comput Assist Tomogr 5 (1981) 641-645.
13. Coleman, R.E., Drayer, B.P., Jaszcak, R.J.: Studying
regional brain function: A challenge for SPECT. J Nucl
Med 23 (1982) 266-270.

14. Cotev, S., Lee, J., Severinghaus, J.W.: The effects of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral tissue PO_2 . *Anesthesiology* 29 (1968) 471-477.
15. Devous, M.D., Stokely, E.M., Bonte, F.J.: A dynamic phantom for the quantitative evaluation of regional blood flow by single-photon-emission tomography. In C. Raynaud (ed): *Nuclear Medicine and Biology*. Pergamon Press Paris Oxford New York Toronto Sydney Frankfurt (1982).
16. Deckart, H.: *Nuklearmedizin in Theorie und Praxis*. VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1979).
17. Donley, R.F., Sundt, T.M., Anderson, R.E., Sharbrough, F.W.: Blood flow measurements and the "look through" artefact in focal cerebral ischemia. *Stroke* 6 (1975) 121-131.
18. Ehrenreich, D.L., Bruns, R.A., Alman, R.W., Fazekas, J.F.: Influence of acetazolamide on cerebral blood flow. *Arch Neurol* 5 (1961) 227-232.
19. Einhupl K.M., Schmiedek, P., Moser, E.A., Kreisig, T., et al.: Regional cerebral blood flow in acute and chronic state of sinus venous thrombosis in humans. *Stroke* 16 (1985) (Abstract).
20. Endo, H., Larsen, B., Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow alterations remote from the site of intracranial tumors. *J Neurosurg* 46 (1977) 271-281.
21. Frackowiak, R.S.J., Lenzi, G.L., Jones, T., Heather, J.D.: Quantitative measurement of cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: Theory, procedure and normal values. *J Comp Assist Tomogr* 4 (1980) 727-736.

22. Gibbs, J.M., Wise, R.J.S., Leenders, K.L., Jones, T.: The relationship of regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with carotid occlusion: Evaluation of perfusion reserve. *J Cereb Blood Flow Metabol* 3 (1983) 8590-8591.
23. Gibbs, J.M., Wise, R.J.S., Leenders, K.L., Jones, T.: Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotidartery occlusion. *Lancet* (1984) 310-314.
24. Glass, H.I., Harper, A.M.: Measurement of regional blood flow in cerebral cortex of man through intact skull. *Brit Med J* 1 (1963) 593.
25. Gottstein, U.: Konservative Behandlung zerebraler arterieller Durchblutungsstörungen. *Deutsches Ärzteblatt* 30/31 (1983) 27-34.
26. Gratzl, O., Steude, U., Schmiedek, P.: Indications for extraintracranial anastomosis between the superficial temporal artery and a branch of the middle cerebral artery in man. In: I. Fusek and Z. Kunc (Eds): *Present Limits of Neurosurgery*. Avicenum, Czechoslovak Medical Press Prague (1972) 375-379.
27. Halsey, J.H., Morawetz, R.B., Blauenstein, U.W.: The hemodynamic effect of STA-MCA bypass. *Stroke* 13(1982) 163-167.
28. Harper, A., Glass, H., Stephen, J., Granat, P.: The measurement of local blood flow in the cerebral cortex from the clearance of ¹³³Xenon. *J Neurol Neurosurg Psych* 27(1964) 255-258.
29. Hauge, A., Nicoaysen, G., Thoresen, M.: Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. *Acta Physiol Scand* 117 (1983) 233-239.

30. Hedde, J.P., Reischies, F.M., Felix, R., et al.: Untersuchung der regionalen Hirndurchblutung mit dem dynamischen EmissionsComputertomographen nach Inhalation von ^{133}Xe . Nuc Compact 13 (1982) 309-312.
31. Heiss, W.: Regional cerebral blood flow measurement using a scintillation camera. Clin Nucl Med 4(1979) 385-396.
32. Henriksen, L., Lassen, N.A.: Paulson, O.B., Rommer, P.: Evaluation of a new multi-crystal ECT system. Nucl Med (1980) 22-24.
33. Henriksen, L., Paulson, O.B., Lassen, N.A.: Visual cortex activation recorded by dynamic emission computed tomography of inhaled Xenon 133. Eur J Nucl Med 6 (1981) 487-489.
34. Heros, R.C., Nelson, P.N.: Hemorrhagic infarction after microsurgical cerebral revascularization. In: S.J. Peerless and C.W. McCormick (Eds): Microsurgery for Cerebral Ischemia. Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin (1980) 333-340.
35. Herrschaft, H.F.: Die regionale Gehirndurchblutung: Meßmethoden, Regulation, Veränderungen bei den zerebralen Durchblutungsstörungen und pharmakologische Beeinflußbarkeit. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1975).
36. Heuser, D., Astrup, J., Lassen N.A., Betz, E.: brain carbonic acid acidosis after acetazolamide. Acta Physiol Scand (1975) 385-390.
37. Hoedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E., Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas. Circul Res 18 (1966) 237-247.

38. Hoedt-Rasmussen, K.: Regional cerebral blood flow. The intraarterial injection method. Thesis: University of Copenhagen, Munksgaard Publication (1967).
39. Holm, S., Vorstrup, S., Lassen, N.A., Paulson, O.B.: Physical factors affecting calculated cerebral blood flow values in hypoperfused areas in single photon emission computerized tomography. In A. Hartmann and S. Hoyer (eds): Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985) 234-237.
40. Holman, B.L., Hill, T.C., Magistretti, P.L.: Brain imaging with emission computed tomography and radiolabeled amines. Invest Radiol 17 (1982) 206.
41. Hounsfield, G.N.: Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. Br J Radiol 46 (1973) 1016-1022.
42. Hougaard, K., Oikawa, T., Sveinsdottir, E., Skinhej, E., et al.: Regional cerebral blood flow in focal cortical epilepsy. Arch Neurol 33 (1976) 527-535.
43. Ingrisch, H., Heinze, H.G., Pfeifer, K.J., Lissner, J.: Lungenfunktions-Szintigraphie mit ^{133}Xe . Methodik und Ergebnisse. Münch Med Wschr 115 (1973) 341-347.
44. Ingvar, D.H., Cronquist, S., Ekberg, R., et al.: Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of gray and white matter. Acta Neurol Scand 41 (1965) 72.
45. Ingvar, D.H., Franzen, G.: Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. Lancet (1974) 1484-1485.

46. Ingvar, D.H.: Brain work in presenile dementia and in chronic schizophrenia. In Brain Work (Alfred Benzon Symp VIII) Kopenhagen (1975) 478-492.
47. Ingvar, D.H., Lassen, N.A.: Regulation of cerebral blood flow. In H.E. Himwich (ed): Spectrum Publications New York (1976) 181-206.
48. Ito, Z., Ohta, H., Suzuki, A.: Hypotension tests in cerebral blood flow study for cerebral ischemia with stenotic intracranial internal carotid and middle cerebral arteries. In H. Handa, H.J.M. Barnett, M. Goldstein and Y. Yonekawa (eds): Cerebral Ischemia, Clinical and Experimental Approach (1978).
49. Juge, O., Meyer, J.S., Sakai, F., et al.: Critical appraisal of cerebral blood flow measured from brain stem and cerebellar regions after ^{133}Xe inhalation in humans. Stroke 10 (1979) 428-437.
50. Kanno, I., Lassen, N.A.: Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. J Comput Assist Tomogr 3 (1979) 71-76.
51. Kety, S.S., Schmidt, C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by use of nitrous oxide in low concentrations. Amer J Physiol 143 (1945) 53-66.
52. Kety, S.S., Schmidt, C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. J Clin Invest 27 (1948) 476-483.
53. Kety, S.S., Schmidt, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and normal young men. J Clin Invest 27 (1948) 484-491.

54. Kuhl, D.E., Barrio, J.R., Sung-Cheng, H., Selin, C., et al.: Quantifying local cerebral blood flow by N-Iso-propyl-p-(^{123}I) Iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med 23 (1982) 196-203.
55. Lassen N.A., Munck. O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive ^{86}Kr Krypton. Acta Physiol (Scandinavia) 33 (1955) 30-49.
56. Lassen, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39 (1959) 183-238.
57. Lassen, N.A., Ingvar, D.H.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive ^{86}Kr Krypton. Experientia 17 (1961) 42-43.
58. Lassen, N.A.: Methods for measurement of cerebral blood flow in man. Tomogr Technol 3 (1976) 149-160.
59. Lassen, N.A., Ingvar, D.H., Skinhoj, E.: Brain Function and Blood Flow. Scientific American 239 (1978) 62-71.
60. Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow measurement in stroke: The necessity of a tomographic approach. J Cereb Blood Flow Metabol 1 (1981) 141-142.
61. Lassen, N.A., Henriksen, L., Paulson O.: Regional cerebral blood flow in stroke by ^{133}Xe Xenon inhalation and emission tomography. Stroke 12 (1981) 284-288.
62. Lassen, N.A., Henriksen, L., Holm, S., et al.: Cerebral blood flow tomography: Xenon-133 compared with Iso-propyl-Amphetamine-Iodine-123: Concise communication. J Nucl Med 24 (1983) 17-21.

63. Lassen, N.A.: Cerebral blood flow tomography using Xenon-133 inhalation - methodological considerations. In A. Hrtmann and S. Hoyer (eds): Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985) 224-233.
64. Laux, B.E., Raichle, M.E.: The effect of acetazolamide on cerebral blood flow and oxygen utilization in the rhesus monkey. J Clin Invest 62 (1978) 585-592.
65. Lederer, C.M., Hollander, J.M., Perlman, I.: Table of Isotops. Verlag John Wiley and Sons, Inc. New York London Sydney.
66. Lenzi, G.L., Frackowiak, R.S.J., Jones, T.: Regional cerebral blood flow (CBF), oxygen utilization (CMRO₂) and oxygen extraction ratio (OER) in acute hemispheric stroke. J Cereb Blood Flow Metabol Suppl 1 (1980) 504-505.
67. Leon de, M.J., George, A.E., Ferris, S.H., et al.: Positron emission tomography and computed tomography assessment of the aging human brain. J Comput Assist Tomogr 8 (1984) 88-94.
68. Little, J.R., Yamamoto, Y.L., Feindel, W., et al.: Superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis. J Neurosurg 50 (1979) 560-569.
69. Mallett, B.L., Veall, N.: Investigation of cerebral blood flow in hypertension using ¹³³Xenon inhalation and extracranial recording. Lancet I (1963) 1081-1082.
70. Mallett, B.L., Veall, N.: Measurements of regional cerebral clearance rates in man using ¹³³Xenon inhalation and extracranial recording. Clin Sci 29 (1965) 179-191.

71. Meinig, G., Ulrich, P., Köster, E., Schürmann, K.: Ergebnisse der atraumatischen Hirndurchblutungsmessung mittels XenonInhalation nach EC/IC-Anastomose. Akt. Neurol 10 (1983) 208- 211.
72. Meyer, J.S., Sakai, F., Naritomi, H., Grant, P.: Normal and abnormal patterns of cerebrovascular reserve tested by ^{133}Xe inhalation. Arch Neurol 35 (1978) 350-359.
73. Meyer, J.S., Makajima, S., Okabe, T., et al.: Redistribution of cerebral blood flow following STA-MCA bypass in patients with hemispheric ischemia. Stroke 13 (1982) 774-784.
74. Meyer, J.S., Okayasu, H., Tachibana, H., Okabe, T.: Stable Xenon CT CBF measurement in prevalent cerebrovascular disorders (stroke). Stroke 15 (1984) 80.
75. Moretti, J.L., Askienazy, S., Raynaud, C., et al.: La N-Isopropyl-P-Iodamphetamine I-123 en tomoscintigraphy cerebrale. Ann Radiol 26 (1983) 59.
76. Moser, E.A., Schmiedek, P., Kirsch, C.M., et al.: Xe-133 dynamic single photon emission computerized tomography (dSPECT): regional cerebral blood flow (rCBF) in normals and patients with cerebrovascular disease (CVD). J Cerebr Blood Flow Metab 3 (1983) S25-S26.
77. Obrist, W.D., Thompson, H.K., King, C.H., Wang, H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of $^{133}\text{Xenon}$. Circul Res 20 (1967) 124-135.
78. Obrist, W.D., Thompson, H.K., Jr., Wang, H.S., et al.: A simplified procedure for determining fast compartment rCBF by $^{133}\text{Xenon}$ inhalation. In R.W. Russell (ed): Brain and Blood flow. Pitman Medical and Scientific Publishing Co. Ltd. London (1971) 11-15.

79. Obrist, W.D., Thompson, H.K., Wang, H.S., Wilkinson, W.E.: Regional cerebral blood flow estimated by ^{133}Xe inhalation. *Stroke* 6 (1975) 245-256.
80. Olsen, J., Paulson, O.B., Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected ^{133}Xe . *Stroke* 2 (1971) 519.
81. Olsen, J.: Cerebral blood flow methods for measurement regulation, effects of drugs and changes in disease. Thesis, University of Copenhagen (1974).
82. Olsen, J., Larsen, B., Skriver E.B., et al.: Focal cerebral ischemia measured by the intra-arterial ^{133}Xe method. *Stroke* 12 (1981) 736-744.
83. Paal, G.: Zerebrale Arteriosklerose. *Deutsches Ärzteblatt* 23 (1983) 29-39.
84. Reichman, O.H.: Complications of cerebral revascularization. *Clin Neurosurg* 23 (1976) 318-335.
85. Reichman, O.H.: Extra-to-intracranial arterial anastomosis. In J.R. Youmans (ed): *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co. 2nd. Ed. 3 (1982) 1584-1618.
86. Risberg, J., Uzzell B.P., Obrist, W.D.: Spectrum subtraction technique for minimizing extracranial influence on cerebral blood flow measurements by ^{133}Xe inhalation. *Stroke* 8 (1977) 380-382.
87. Roedler, H.D., Kaul, A., Hine, G.J.: Internal radiation dose in diagnostic nuclear medicine. Verlag H. Hoffmann Berlin.

88. Schmiedek, P., Gratzl, O., Spetzler, R.F., et al.: Selection for extra-intracranial arterial bypass surgery based on rCBF measurements. J Neurosurg 44 (1976) 303-312.
89. Schmiedek, P., Gratzl, O., Steinhoff, H., et al.: Blood flow and cerebral revascularization. Clin Neurosurg 23 (1976) 270-286.
90. Schmiedek, P., Lanksch, W., Olteanu-Nerbe, V., et al.: Combined use of regional cerebral blood flow measurement and computerized tomography for the diagnosis of cerebral ischemia. In P. Schmiedek, O. Gratzl and R.F. Spetzler (eds): Microsurgery for Stroke. Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin (1977) 67-78.
91. Schmiedek, P.: Regionale Hirndurchblutung und mikrochirurgische Behandlung der zerebralen Ischämie. Habilitationsschrift an der LMU München (1982).
92. Schmiedek, P., Kreisig, T., Moser, E.A., et al.: Nuklearmedizinische Hirndiagnostik am Beispiel der extra-intrakraniellen Bypass-Operation. Der Nuklearmediziner 2 (1985) 127-133.
93. Schmiedek, P., Kreisig, T., Moser, E.A., et al.: Dynamic single photon emission computerized tomography in extra-intracranial bypass patients with internal carotid artery occlusion. Advances in Neurosurgery 13 Springer Verlag (1985).
94. Schmiedek, P., Kreisig, T., Moser, E.A., et al.: Tomographic CBF in extracranial-intracranial bypass patients with internal carotid artery occlusion. In R.F. Spetzler, W.R. Selman, L.P. Carter and N.A. Martin (eds): Cerebral Revascularization for Stroke. Thieme Verlag New York (1985) 90-94.

95. Schmiedek P., Moser, E.A., Kirsch, C.M., Kreisig, T.,
Büll, U.: ^{133}Xe dynamic single emission computerized tomography (dSPECT) in extra-intracranial arterial bypass patients. In A. Hartmann and S. Hoyer (eds): Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985) 257-263.
96. Segawa, H., Wakai, S., Tamura, A., et al.: Computed tomography measurement of local cerebral blood flow by xenon enhancement.. Stroke 14 (1983) 356.
97. Severinghaus, J.W. Cotev, S.: Carbonic acidosis and cerebral vasodilation after acetazolamide. Scand J Clin Lab Invest 1 Suppl 102 (1968) E.
98. Shaw, T.G., Mortel, K.J., Meyer, J.S., et al.: Four year longitudinal (prospectiv) analysis of age-related changes in cerebral blood flow measured in normal healthy and risk factored volunteers. In J.S. Meyer, H. Lechner, M. Reivich and E.O. Ott (eds): Cerebral Vascular Disease 4, Excerpta Medica: Amsterdam (1983) 15-21.
99. Skinhoj, E.: Bilateral depression of CBF in unilateral cerebral disease. Act Neurol Scand 41 (1965) 161-163. 684-690.
100. Slater, R., Reivisch, M., Goldberg, H., et al.: Diaschisis with cerebral infarction. Stroke 8 (1977) 684-690.
101. Sochor, H., Ogris, E., Bruck, J., Tschabitscher, H.: Noninvasive rCBF determination by ^{133}Xe -inhalation with the gamma camera and functional imaging of wash-in and wash-out. Eur J Nucl Med 6 (1981) 481-486.

102. Stokely, E.M., Sveinsdottir, E., Lassen, N.A., Rommer, P.: A single photon dynamic computer assisted tomograph (DCAT) for imaging brain function in multiple cross sections. *J Comput Assist Tomogr* 4 (1980) 230-240.
103. Stokely, E.M., Devous, M.D., Bonte, F.L.: An analysis of the hardware and software of the tomomatic 64 (a single photon tomography for measuring brain perfusion using inert gas washout techniques). In *European Neurosciences Workshop, Hamburg (1983)*.
104. Stokely, E.M., Devous, M.D., Bonte, F.J.: Multiple parameter estimation from tomographic inert gas clearance curves: A modification of the double integration method. In A.Hartmann and S. Hoyer (eds): *Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985).
105. Sullivan, H.G., Allison, J.D., Kingsbury, T.B., Goode, J.J.: Preliminary report on the usefulness of testing and acetazolamide-activated rCBF studies in patients with occlusive cerebrovascular disease. *Neurosurgery* 16 (1985) (Abstract).
106. Tanahashi, N., Meyer, J.S., Rogers, R.L., et al.: Long-term assessment of cerebral perfusion following STA-MCA bypass in patients. *Stroke* 16 (1985) 85-91.
107. Todd-Pokropek, A.E., Jarritt, P.H.: The noise characteristics of SPECT systems. In P.J. Ell and B.L. Holman (eds): *Computed Emission Tomography*. New York, Oxford University Press (1982) 390-398.

108. Thomas, M., Hennerici, M., Marshall, J.: Cerebral blood flow after carotid occlusion and extracranial-intracranial bypass. J Neurol Neurosurg Psych 47 (1984) 148-152.
109. Vorstrup, S., Engell, H.C., Lindewald, H., Lassen, N.A.: Endarterectomy in a patient with a hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery. J Neurosurg 7(1983).
110. Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Henriksen, L., et al.: Regional cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks studied by ^{133}Xe inhalation and emission tomography. Stroke 14 (1983) 903-910.
111. Vorstrup, S., Henriksen, L., Paulson, O.B.: Effect of acetazolamid on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. J Clin Invest 74(1984) 1634-1639.
112. Vorstrup, S., Lassen, N.A., Henriksen, L., et al.: CBF before and after extracranial-intracranial bypass surgery in patients with ischemic cerebrovascular disease studied with ^{133}Xe -inhalation tomography. Stroke 16 (1985) 616-626.
113. Vorstrup, S., Lassen, N.A.: CBF in patients with ischemic cerebrovascular disease studied with ^{133}Xe inhalation and single photon emission tomography. In A. Hartmann and S. Hoyer (eds): Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo (1985) 264-269.
114. Weerd De, A.W., Veering, M.M., Mosmans, P.C.M., et al.: Effect of the extra-intracranial (STA-MCA) arterial anastomosis on EEG and cerebral blood flow. Stroke 13 (1982) 674-679.

115. Wood, J.H., Polyzoidos, K.S., Kee, D.B., et al.: Augmentation of cerebral blood flow induced by hemodilution in stroke patients after superficial temporal-middle cerebral arterial bypass operation. *Neurosurg* 5 (1984) 535-539.
116. Yasargil, M.G., Krayenbühl, H.A., Jacobson, J.H.: Micro-neurosurgical arterial reconstruction. *Surg* 67 (1970) 221-233.
117. Yonas, H., Gur, D., Good, B.C., Latchaw, R.E., et al.: Stable xenon CT blood flow mapping for evaluation of patients with extra-intracranial bypass surgery. *J Neurosurg* 62 (1985) 324-333.
118. Yonekura, M., Austin, G., Hayward, W.: Long-term evaluation of cerebral blood flow, transient ischemic attacks and stroke after STA-MCA anastomosis. *Surg Neurol* 18 123-130.

L E B E N S L A U F

Name: Torsten Kreisig

Geboren: 02.09.1959 in Augsburg

Eltern: Dipl.-Ing. Jürgen Kreisig, Elektroingenieur
Dipl.-Ing. Erika Kreisig, geb. Heinecke,
Maschinenbauingenieur

Volksschule: September 1966 - September 1970 in Neusäß-
Westheim

Gymnasium: September 1970 - Juli 1979 am mathematisch-
naturwissenschaftlichen Gymnasium in Neusäß;
Abitur nach der reformierten Oberstufe mit
den Leistungskursen in Mathematik und Physik

Studium der Humanmedizin: Beginn Wintersemester 1979/80 an der
Universität München
August 1981 Physikum
August 1982 Erster Teil des Staatsexamens
März 1985 Zweiter Teil des Staatsexamens
April 1985 - März 1986 Tätigkeit als Student
im Praktischen Jahr in den Fächern Radiolo-
gie, Klinikum Großhadern, Chirurgie, Zentral-
klinikum Augsburg, und Innere Medizin, städ-
tischen Krankenhaus Harlaching
April 1986 Dritter Teil des Staatsexamens

